
ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

Études épidémiologiques et prophylactiques du paludisme.

Cinquième campagne en Algérie — 1906

(Suite et fin.)

PAR LES D^{rs} EDMOND SERGENT ET ÉTIENNE SERGENT

PARTIE SPÉCIALE

Dans l'extension progressive et prudente des nouveaux procédés de prophylaxie antipaludique, poursuivie depuis cinq années en Algérie, nous avons obéi au plan suivant :

1^o Faire connaître l'antipaludisme nouveau, par de bonnes leçons de choses, à la plus grande étendue possible du territoire, en l'appliquant aux *chemins de fer* qui couvrent le pays des mailles de leurs réseaux. Les agents sont souvent exposés aux fièvres, leur discipline répond de leur soin à observer les consignes, et la défense des gares est très instructive pour le public, car ce sont des lieux de passage fréquentés ;

2^o Démontrer l'efficacité des mesures conseillées, dans des *champs de démonstration*, choisis dans les localités les plus malsaines, et où l'antipaludisme soit étroitement surveillé ;

3^o Pour l'extension graduelle de l'antipaludisme aux *communes fiévreuses*, découper le territoire en sections, étudiées et attaquées l'une après l'autre. Nous avons commencé par la plaine de la Mitidja, riche, populeuse et proche d'Alger. Cette plaine a été partagée en 4 sections. Nous nous sommes

occupés en 1906 de la section occidentale, limitée à l'est par la rivière la Chiffa, au nord par le Sahel, à l'ouest par les rivières qui se jettent dans l'oued Nador, au sud par une ligne suivant le pied de l'Atlas. Ce rectangle mesure environ 25 kilomètres de longueur, dans la direction est-ouest, et 10 kilomètres en moyenne de largeur, dans la direction nord-sud. Nous avons mesuré l'intensité du paludisme dans les différentes agglomérations, par l'index endémique.

Nous ne nous sommes occupés pour le moment que des centres où le pourcentage des grosses rates dépasse 15 0/0. Il nous a semblé que le plus urgent était de ramener à ce taux les index des contrées les plus menacées.

La défense de ces sections ne sera jamais complète d'emblée; la première année, elle ne peut être qu'amorcée : dans les centres européens les plus importants, dans les agglomérations indigènes nombreuses, les procédés les plus indiqués sont mis en œuvre, aux frais des communes et de l'État. Les fonctionnaires exposés au paludisme sont munis de la protection mécanique. Une propagande active est faite auprès des propriétaires aisés pour qu'ils les adoptent à leur tour. Il faudra toujours plusieurs années pour que l'opinion publique soit ébranlée, que les efforts se coordonnent, et que le fruit de ces travaux soit recueilli;

4° En dehors de ces sections défendues, par lesquelles se fera l'avancement méthodique de l'antipaludisme en Algérie, nous organisons la prophylaxie, ou simplement étudions l'épidémiologie des localités qui nous sont signalées par l'administration, ou des particuliers,

1° Chemins de fer.

Sur le conseil de M. Boulogne, conseiller de gouvernement, président de la Commission du paludisme, nous avons demandé qu'un spécialiste fût désigné sur chaque réseau pour s'occuper de l'antipaludisme. Ces spécialistes ont été nommés déjà pour les chemins de fer de l'État et du P.-L.-M., et nous nous félicitons de leur précieuse collaboration. Techniciens, ils peuvent innover des procédés de protection, faire des essais comparatifs dans les différentes gares, profiter de l'expérience qui résulte

de telles études sur un vaste réseau, et enfin, lorsqu'un progrès est réalisé sur un point, pouvoir le faire généraliser de suite partout ailleurs.

Pour ne pas retarder la remise de ce rapport, nous reportons à plus tard la publication des statistiques de morbidité paludéenne, toujours lentes à centraliser, et pour lesquelles, dans l'impossibilité d'avoir un diagnostic posé par un confrère, rarement appelé pour les fièvres, nous sommes obligés de nous fier aux renseignements des agents.

Etat. — M. Gautard, chef de district, a été chargé de s'occuper spécialement de l'antipaludisme sur tout le réseau. Nous lui devons des essais intelligents de procédés de défense mécanique. Par des tournées régulières, il a surveillé tout l'été l'installation et le fonctionnement de cette défense.

26 gares et 58 maisonnettes ont été dotées de la défense mécanique. (Réseaux: 197 km. + 698 km.)

La gare de Fortassa, seule, a été l'objet de mesures antilarvaires bien surveillées, pour permettre au personnel de bien se rendre compte de ce qu'elles doivent être et de leur efficacité. Cette leçon de choses ayant produit son effet, ces mesures pourront être étendues à d'autres gares.

Ouest-Algérien. — Sur le réseau oranais (lignes de Sainte-Barbe du Tlélat à Tlemcen, 139 kilomètres, et la Sénia à Aïn-Temouchent, 76 kilomètres), M. Elliker, ingénieur, chef de section principal chargé du service de la voie, dirige lui-même avec un grand intérêt la défense mécanique qui est appliquée à environ 10 gares et 9 maisonnettes.

La ligne Blida-Berrouaguia (83 kilomètres) compte 3 gares protégées par les grillages et profitant de mesures antilarvaires bien conduites (M. Scal, ingénieur en chef).

P.-L.-M. — M. Treuvelot, chef de bureau du service de la voie, a été désigné pour s'occuper spécialement de l'antipaludisme, et nous sommes heureux de sa précieuse collaboration. Sur la ligne Alger-Oran (421 kilomètres) et la ligne Constantine-Philippeville (87 kilomètres), 11 gares et 16 maisonnettes sont dotées de grillages. Plusieurs d'entre elles profitent, en plus, de mesures antilarvaires.

Nous avons surveillé spécialement la gare de Birtouta-Chebli dans la plaine de la Mitidja, où les formes du paludisme

étaient très graves (réservoir de virus : ouvriers d'une briquetterie voisine — gîtes : grands trous résultant de la prise de terre). En 1906, pour la première fois, 0 cas de première invasion.

Est-Algérien. — Comme en 1905, une grande négligence a présidé à l'élaboration, la surveillance et l'exécution des ordres de service relatifs à l'antipaludisme : défense mécanique et mesures antilarvaires.

Toujours 9 gares et 12 maisonnettes défendues (réseau de $464 + 53 + 89 + 202 + 54$ km).

Sur la nouvelle ligne d'Aïn-Beïda à Khenchela, les habitants de la gare de Raghaï, non protégée, ont été très éprouvés par le paludisme, exactement selon les prévisions que nous avons formulées dans un de nos rapports du printemps 1906, en raison de la coexistence du réservoir de virus et des gîtes à Anophélines.

Bône-Guelma. — La défense mécanique est en général très bien installée par les chefs de section auxquels nous sommes heureux de rendre hommage.

Réseau algérien : $203 + 111 + 128$ km.

12 gares protégées, 10 maisonnettes isolées, plus toutes celles faisant partie des gares.

Réseau tunisien : 2 gares et 10 maisonnettes.

La défense des gares de Pont-de-Trajan et d'Oued-Zerga (Tunisie) reste un modèle de ce que peuvent faire les petites mesures antilarvaires (M. Pellegrin, chef de district).

Bône--Mokta-Saint-Charles. — M. de Cerner, directeur, étend graduellement la défense mécanique, très bien faite, à toutes les gares et maisonnettes de cette ligne (99 kilomètres) qui traverse un pays très fiévreux (7 gares et 10 haltes).†

Tramway de Bône à La Calle. — Trois gares sont grillagées (sur 88 kilomètres).

Chemins de fer sur routes d'Algérie. — (C.-F.-R.-A.) ($37 + 46 + 29 + 68$ kilomètres). Une seule gare, Mazafran (ligne d'Alger à Coléa), profite de la défense mécanique.

2° Champs de démonstration (expériences directes).

A Montebello (3^e campagne), les 3 mesures sont appliquées : antilarvaires, mécaniques, quininisation.

A Tourville (1^{re} campagne), 2 mesures : antilarvaires et quininisation.

A Aïn-Tedeles (2^e campagne) : quininisation seule.

I. VILLAGE DE MONTEBELLO.

Pour les conditions du paludisme, voir ces *Annales*, t. XIX, p. 161, et t. XX, p. 371.



Fig. 2. — Petites mesures antilarvaires à Montebello.

Réservoir de virus. — A diminué du nombre des Européens guéris l'an passé, au nombre de 33. D'autre part, 9 Européens, infectés ailleurs, ont apporté le virus à Montebello.

Au début des chaleurs, en 1906, de nombreux indigènes sédentaires avaient de grosses rates (enfants et adultes). En septembre, 33 Kabyles, dont 5 porteurs de grosses rates, viennent grossir le nombre des anciens infectés.

Gîtes à Anophélines. — Les tableaux suivants, fournis par le service météorologique d'Alger, montrent que la chute d'eau a été plus considérable dans l'hiver 1905-06 que dans l'hiver précédent. En effet, la cuvette du lac Halloula fut remplie, cette année, jusqu'à un niveau bien supérieur à celui des années précédentes. Les canaux de dessèchement débordent encore le 15 mai, leurs rives sont encore à cette date complètement sous l'eau. Or les larves ont été trouvées dès les premiers jours de mai. On conçoit, par suite, quels immenses gîtes inaccessibles étaient constitués et quelle devait être la difficulté des mesures antilarvaires. Le tableau suivant indique le niveau maximum atteint par l'eau à l'échelle du lac Halloula, de l'année 1902 à l'année 1905.

Années.	Mois.	Hauteur.
1902.	En décembre.....	1 mètre 71
1903.	En janvier.....	» — 79
1904.	En janvier.....	1 — 88
1905.	En mai.....	» — 70
1906.	En février.....	1 — 45

Il y a lieu de remarquer l'époque tardive à laquelle le maximum a été atteint en 1906.

Le tableau suivant indique la quantité d'eau recueillie au pluviomètre d'octobre à octobre, depuis l'année 1901, à Alger, dont Montebello est peu éloigné.

Années.	Oct.	Nov	Déc.	Janv.	Févr.	Mars.	Avr.	Mai.	Juin.	Juill.	Août	Sept	TOTAUX.
1901-02	167.3	71.1	90.4	18.4	43.9	70. »	53.5	40.8	» 8	14.5	15.8	32. »	618.5
1902-03	101.1	61.3	169.3	26.3	43.9	43.1	40.2	10.7	50.3	13.7	» 4	4.9	535.2
1903-04	89. »	158.8	125.5	282.2	86.2	105.7	94.4	1.3	5.2	Gouttes	» 7	41.5	990.5
1904-05	33.5	61.2	103.3	125.1	89.3	69.5	41.4	111. »	19.1	» 6	4.7	19.2	677.9
1905-06	92.8	80.4	110.8	117.9	143.1	60.3	46.5	5.9	8.9	10.7	»	55.1	732.4

La période de chaleur anormale montrée en octobre par le tableau suivant a favorisé la ponte et l'élevage de plusieurs générations de larves tardives, qui n'auraient pas existé par une température normale.

Année 1906.		Mars.	Avril.	Mai.	Juin.	Juillet.	Août.	Sept.	Octob.
Minima.	Les plus bas.	4.0	8.2	12.0	15.8	18.8	19.4	16.0	12.8
	Moyens.	10.9	12.3	14.8	18.5	20.5	22.2	20.7	17.2
Maxima.	Les plus hauts.	23.2	28.2	31.4	37.5	34.6	36.8	36.2	31.2
	Moyens.	18.9	18.9	22.5	26.8	28.6	29.8	28.4	25.4

Mesures antilarvaires. — Confiées au chef de chantier, Tardy, qui a employé 6 ouvriers au maximum. Une note écrite lui était laissée à chaque visite bimensuelle. Un faucardement ou désherbage a été exécuté tous les mois, des derniers jours d'avril au début d'octobre.

Un pétrolage a été pratiqué tous les 15 jours, de la fin d'avril aux premiers jours de novembre (à cause des chaleurs exceptionnelles du mois d'octobre).

Gîtes décrits dans les précédents rapports, dans une zone de 1,500 mètres de rayon autour du village.

Mesures contre les adultes. — Projection de pétrole dans les recoins des écuries, à la pompe de jardin, suivie de la projection d'une quantité double d'eau.

Défense mécanique. — Tous les habitants ont leurs demeures grillagées, sauf 4 familles qui refusent les treillis métalliques ou les déclarent inutiles en raison de l'efficacité des mesures antilarvaires. L'adaptation des cadres aux ouvertures des maisons est difficile par suite de la mauvaise construction de celles-ci. En général, les grillages ont été bien entretenus.

Quinisation du réservoir de virus. — (Indigènes voisins.) Assurée par le garde champêtre européen. Doses alternantes, une dragée de 20 centigrammes un jour, deux dragées le lendemain, pour les adultes. Une dragée par jour pour les enfants; du début de juin à fin octobre. La quinisation a été étendue cette année à un plus grand nombre d'indigènes qu'en 1905 : 150 au minimum. Il faut remarquer que, sauf de rares exceptions, les Européens du village de Montebello ne se sont pas soumis à la quinisation préventive et n'ont pris aucune précaution hygiénique.

Dépenses. — Achat du treillis métallique : 105 fr. 10; construction et pose des cadres par un menuisier : 188 fr. 81.

Achat de la quinine : 294 francs; indemnité allouée au quinisateur : 450 francs. Frais de faucardements et de pétrolages : Main-d'œuvre : 904 fr. 50; pétrole : 810 francs; total : 1,714 fr. 50.

Résultats. — I. Dans la zone pétrolée, on n'a trouvé qu'une seule fois de jeunes larves de 5 à 6 jours, près de la limite de cette zone, et 12 jours après le dernier pétrolage.

Témoins : Dans les canaux situés en dehors de la zone protégée, ont pullulé tout l'été des myriades de larves d'Anophélines.

II. On a vu quelques Anophélines adultes dans le village, en dehors des habitations, les premiers jours de juin (7 juin). A partir du 25 juin, on ne put en capturer un seul, malgré les recherches les plus minutieuses, jusqu'à la fin de l'année.

Témoins : Cette absence des Anophélines au village, en 1906, contrastait non seulement avec leur abondance en 1903, 1904, mais aussi avec leur grand nombre, cette même année 1906, dans la ferme Mahé, à 2 kilomètres de Montebello (jusqu'en fin juillet).

III. — Sur 71 Européens indemnes ou sensibles qui ont passé l'été 1906 à Montebello, 0 cas de première invasion. (Sur ces 71 personnes, 4 nouveau-nés, dont un est mort, au milieu de l'été, d'une affection intestinale.)

Sur 21 anciens infectés (dont 9 provenant en 1906 d'autres localités), 13 ont eu des rechutes (plus faibles que leur 1^{re} infection pour les infectés de 1905).

M. le D^r Giudicelli, médecin de colonisation résidant à Marengo, n'a pas été appelé une seule fois à Montebello pour paludisme en 1906.

Témoins : Dans les environs de Montebello, notamment dans la région qui longe le canal de dessèchement du lac Halloula, 27 Européens et 2 ouvriers indigènes ont contracté un paludisme de 1^{re} invasion, le plus souvent à forme très grave. Le D^r Roux de Badilhac a observé un cas de mort par accès pernicieux (près d'Attatba). L'observation de ces malades a été aimablement prise pour nous par M. le D^r Roux de Badilhac, médecin de la commune d'Attatba, et M. le médecin-major Folly, médecin en chef de l'hôpital de Coléa, que nous sommes heureux de remercier de leur collaboration.

Depuis six ans qu'il exerce dans le pays, le D^r de Badilhac n'avait pas encore vu une recrudescence aussi violente du paludisme.

Nous extrayons d'une de ses lettres les phrases suivantes : « Ces hommes venant de la ferme Kandoury (sur la route entre Montebello et Attatba) présentaient des accès particulièrement graves avec faiblesse extrême du poulx nécessitant des injections de caféine. La commune d'Attatba m'a fourni aussi le mois dernier un accès pernicieux chez un homme de 28 ans. Cet accès à forme algide a entraîné la mort dans l'espace de 40 heures. »

IV. — Les résultats obtenus par la quininisation des indigènes sont indiqués par la comparaison des index endémiques suivants : Les rates palpées au printemps et en automne, sont :

Montebello Traités	D'hypertrop. redevenues normales	Restées normales	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées	Restées de même grosueur.	Augmentées.
0 à 5 ans.....	»	2	»	3	2
5 à 10 ans.....	2	3	2	3	4
10 à 15 ans.....	2	2	4	2	4
Plus de 15 ans.....	5	31	7	8	10
Total.....	9	38	13	16	20
Montebello Témoins (ferme Mahé)	»	2	»	3	3

II. TOURVILLE, FAUBOURG D'ARZEW.

Avec la collaboration du Dr Bories.

Pour les conditions du paludisme, voir t. XX, p. 384.

Réservoir devirus. — Est purement européen. A été accru, en automne 1906, par l'arrivée de plusieurs familles infectées ailleurs (Sainte-Léonie).

Mesures antilarvaires. — M. Petit, conducteur principal des Ponts et Chaussées, chargé de la surveillance de ces mesures, avait choisi un chef de chantier qui, avec quelques ouvriers, procéda au débroussaillage, à la régularisation, au pétrolage de l'oued Magoun, de l'embouchure jusqu'à environ 200 mètres au delà des dernières maisons (sur une longueur de 1,680 mètres). Une note écrite était laissée au chef de chantier à chacune de nos visites mensuelles. Ces mesures ont été pratiquées de la première quinzaine de mai à fin octobre.

Près de l'embouchure, les pétrolages surtout ont été nécessaires, plus haut les mesures ont surtout consisté en régularisation et nettoyage du lit de l'oued.

Défense mécanique. — Nulle.

Quininisation. — Confiée à l'adjoint spécial, M. Oliva. Dura du début de juin à fin octobre, au profit de plus de 200 personnes. Dose préventive de 20 centigrammes par jour (une dragée) pour un adulte ou un enfant. Les enfants surtout ont été quininisés, et en général les porteurs de grosses rates, les fébricitants, et les personnes demandant à suivre la cure préventive.

Dépenses. — Achat de la quinine : 252 francs. Les frais de distribution du médicament par le quininisateur et ceux entraînés par les faucardements

et pétrolages ont été couverts largement par une subvention de 2.000 francs allouée par l'Etat à la commune.

Résultats. — I. A partir du moment où le cours de l'oued fut régularisé, la découverte de larves devint très difficile.

Témoins : Des larves pullulèrent tout l'été en amont et au barrage (à 3 km.).



Fig. 3. — Tourville, faubourg d'Arzew.

II. On ne put jamais capturer d'adultes en 1906.

Témoins : Les adultes étaient facilement trouvés l'année précédente. En 1906, ils ont été très nombreux tout l'été à la ferme B., à 350 mètres de la zone protégée.

III. M. le Dr Bories, médecin communal; M. le Dr Gautray, d'Arzew; M. le médecin-major Chassin, qui remplaça quelque temps le Dr Bories, ne nous ont pas signalé un seul cas de première invasion à Tourville, sur 900 habitants. Par une recherche extrêmement minutieuse, nous avons découvert un

cas de première invasion, confirmé par l'examen microscopique du sang, sur les 15 nouveaux-nés, ayant passé l'été à Tourville. Encore l'origine de ce cas est douteuse, le nouveau-né ayant passé un mois d'été hors de Tourville, dans une localité infectée.



Fig. 4. — Exécution des petites mesures antilarvaires à Tourville.

Témoins : A 350 mètres de la zone protégée, à la ferme B., 2 cas de première invasion, dont l'un très grave, sur quatre personnes indemnes (coïncidence avec la présence de très nombreux Anophélines qui sont absents dans la zone protégée).

A 6 kilomètres de Tourville, village de Sainte-Léonie (voir t. XX, p. 384, pour les conditions du paludisme), environ 300 habitants : les médecins locaux nous ont signalé un cas de première invasion et un cas de mort par accès pernicieux chez

un ancien infecté (Dr Bories). Les cas sont certainement bien plus nombreux, les médecins n'étant appelés que pour les formes très graves. Les habitants, l'adjoint spécial à leur tête, réclament avec insistance les mesures dont ils ont constaté le bon effet chez leurs voisins de Tourville.



Fig. 5. — Lit de l'oued Magoun après l'exécution des petites mesures antilarvaires à Tourville.

Dans deux fermes situées entre Sainte-Léonie et Tourville. 12 cas de première invasion chez 12 nouveaux venus (dont 2 nouveau-nés).

IV. Les tableaux suivants donnent les variations des index endémiques chez les traités et chez les témoins.

Les rates, palpées au printemps et en automne, sont :

Tourville Traités régulièrement.	D'hypertrop. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées.	Restées de même grosseur.	Augmentées.
0 à 5 ans.....	2	8	4	4	»
5 à 10 ans.....	7	7	10	»	»
10 à 15 ans.....	3	10	4	»	»
0 à 15 ans.....	12	25	15	4	»
Plus de 15 ans.....	3	12	3	»	»
Total.....	15	37	18	4	»
Tourville, Traités irrégulièrement.					
0 à 5 ans.....	»	6	»	»	»
5 à 10 ans.....	3	17	3	3	1
10 à 15 ans.....	2	5	1	1	1
0 à 15 ans.....	5	28	4	4	2
Plus de 15 ans.....	»	2	»	»	»
Total.....	5	30	4	4	2
Sainte-Léonic. Témoins.					
0 à 5 ans.....	»	6	4	2	7
5 à 10 ans.....	»	9	1	2	10
10 à 15 ans.....	»		»	»	3
0 à 15 ans.....	»	15	2	4	20
Plus de 15 ans.....	»	3	»	3	2
Total.....	»	18	2	7	22

III. — DOUARS D'AIN-TEDELES.

Pour les conditions du paludisme, voir t. XX, p. 379.

Gîtes à Anophélines. — Les principaux gîtes à Anophélines n'ont été aucunement influencés par le creusement des canaux de dessèchement qui traversent leur région. Ils contiennent toujours autant d'eau, nous y avons trouvé des larves d'Anophélines, ils sont par suite toujours aussi dangereux.

Quininisation. — A été la seule mesure prise : elle a été étendue en 1906 à un second douar (Ouled Hadri et Bou-Aza). Confiée à M. L'Huilier.

Doses : Une dragée de 20 centigr. de bichlorhydrate chaque jour pour un adulte ou un enfant. 240 personnes furent traitées : du début de juin à fin octobre. Les témoins sont fournis par les deux douars Bou Khouça et Ouled Ameur, situés à plusieurs kilomètres.

Dépenses. — Achat de la quinine : 302 fr. 40. Frais de quininisateur : 500 francs.

Résultats. — Sont fournis par la comparaison des tableaux d'index endémiques suivants, relevés avant, pendant et après la saison fiévreuse, chez les traités et chez les témoins.

A noter que le douar Bou Khouça, témoin, demande instamment à être quininisé l'an prochain.

Les rates, palpées au printemps et en automne, sont :

Douars traités O. Hadri, O. Bouaza, Si Djelloul.	D'hypertrop. redevenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées.	Restées de même grosueur.	Augmentées.
0 à 5 ans.....	3	4	8	3	1
5 à 10 ans.....	7	2	17	3	»
10 à 15 ans.....	»	»	19	4	4
0 à 15 ans.....	10	6	44	10	5
Plus de 15 ans.....	5	17	20	11	3
Total.....	15	23	64	21	8

Douars témoins Bou Khouça, O. Aneur.	»	»	»	»	»
0 à 5 ans.....	1	»	1	4	2
5 à 10 ans.....	»	»		3	3
10 à 15 ans.....	»	»	1	4	4
0 à 15 ans.....	1	»	3	11	9
Plus de 15 ans.....	»	2	»	2	4
Total.....	1	2	3	13	13

3° Extension de l'antipaludisme.

1^{re} section de la Mitidja.

Cette extension n'a, bien entendu, pas pour but d'appliquer du premier coup des mesures antipaludiques parfaites sur cette vaste zone, ce qui serait impraticable, mais de les amorcer sur les points les plus fiévreux.

Réservoir de virus. — Le quadrilatère de la 1^{re} section de la Mitidja comprend les villages de la Chiffa, Mouzaïaville, El Affroun (avec le centre de Bou-Roumi), Aneur-el-Aïn, Bourkika, Marengo, Meurad, Montebello, Attatba.

Le réservoir de virus y est évalué au printemps et en automne 1906, grâce aux index endémiques qui donnent les chiffres suivants :

PRINTEMPS

	De 0 à 5 ans.		De 5 à 10 ans.		De 10 à 15 ans.		Total des enfants de 0 à 15 ans.		Adultes de plus de 15 ans.	
	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.
Montebello (traités).....	7	3	44	11	14	12	33	28	61	30
Marengo (traités et non traités).....	23	4	22	7	7	5	32	16	37	14
Affalaba (traités et non traités).....	13	7	14	10	5	2	32	19	35	13
Bourkika (non traités).....	4	0	4	1	6	3	44	4	12	2
Ancoud-Am (non traités).....	2	0	10	2	4	1	16	3	14	0
El Affroum (non traités).....	13	2	5	4	7	1	25	4	34	5
La Chiffa (traités et non traités).....	7	4	7	6	3	2	47	42	34	18
Mouzaïville (non traités).....	8	4	3	0	43	0	26	4	27	1
Total.....	217	87	234	83						

Total général..... 471 sujets,
— — 170 rates.
Soit : 36,09 0/0 de rates.

AUTOMNE

	De 0 à 5 ans.		De 5 à 10 ans.		De 10 à 15 ans.		Total des enfants de 0 à 15 ans.		Adultes de plus de 15 ans.	
	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.	Nombre de :	Rates.
Montebello (traités).....	7	6	14	9	14	10	33	23	61	23
Marengo (traités et non traités).....	23	5	22	6	7	4	32	13	37	12
Affalaba (traités et non traités).....	13	6	14	8	3	2	32	16	35	13
Bourkika (non traités).....	4	0	4	2	6	4	44	6	12	2
Ancoud-Am (non traités).....	2	0	10	4	4	1	16	3	14	0
El Affroum (non traités).....	13	0	5	1	7	2	25	3	34	5
La Chiffa (traités et non traités).....	7	3	7	3	3	2	17	10	34	17
Mouzaïville (non traités).....	8	0	3	0	43	0	26	0	27	2
Total.....	217	80	234	76						

Total général..... 471 sujets,
— — 156 rates.
Soit : 33,4 0/0 de rates.

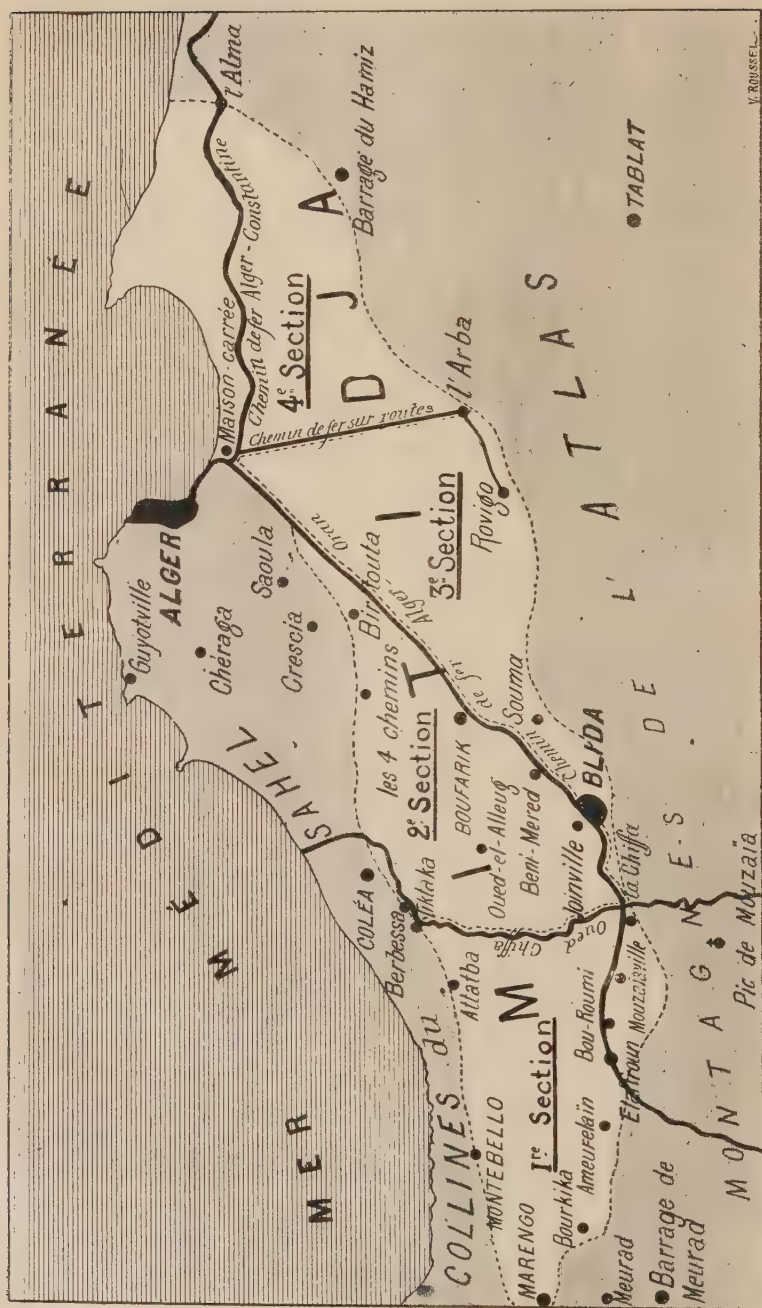


Fig. 6. — Plaine de la Mitidja, et Sahel d'Alger.

Nous ne nous sommes pas occupés en 1906 des villages : El Affroun, Bou-Roumi, Bourkika, Ameur-el-Aïn, Meurad, Mouzaïville, où l'index est inférieur à 15 0/0.

Le maire de la Chiffa s'oppose à la quininisation des indigènes de son village où l'index est pourtant élevé. La défense ne porte donc que sur les villages de Marengo et Attatba, Montebello étant déjà notre champ de démonstration.

Gîtes à Anophélins. — Il y a deux Mitidja, que séparerait une ligne fictive tracée suivant l'axe de la plaine, et qui passerait par Boufarik, Oued-el-Alleug, Marengo. Au sud de cette ligne, la plaine se relève jusqu'au pied de l'Atlas, pas de sources, sol aride, disette d'eau. Au nord, au contraire, les eaux sourdent de partout, souvent artésiennes, se répandant en marécages.

Au sud, les gîtes ne se sont constitués que là où l'irrigation est mal faite (sauf près des oueds). Au nord, les gîtes sont ininterrompus.

Si l'on jette les yeux sur la carte, on constate un parallélisme frappant entre cette distribution des gîtes et la répartition des index endémiques graves ou bénins.

VILLAGE DE MONTEBELLO. — Déjà étudié comme champ de démonstration. Voir plus haut.

BOURG DE MARENGO. — La partie centrale du bourg est indemne de fièvres. Le quartier de l'abattoir, le plus malsain, est seul défendu.

I. — Les *mesures antilarvaires* consistent dans l'entretien des fossés de dessèchement d'une portion marécageuse du ravin de l'abattoir et dans le pétrolage bimensuel des eaux stagnantes.

II. — La *quininisation* journalière fut confiée à un Européen, 20 centigrammes le premier jour (une dragée), 40 centigrammes le lendemain, du début de juin à fin octobre.

120 indigènes au minimum furent traités.

Dépenses : Achats de la quinine, 226 fr. 80; frais de quininisateur, 500 francs.

Main-d'œuvre, 273 fr. 50. Pétrole, 105 fr. 30. Total, 378 fr. 80.

Résultats. — I. Les larves d'Anophélins furent toujours absentes de la zone protégée.

II. Nous connaissons un seul cas de 1^{re} invasion sur dix nouveau-nés indigènes. Les tableaux suivants donnent les index endémiques chez les traités et chez les témoins, avant et

après la campagne. Ces témoins sont constitués par les indigènes des autres quartiers du village, moins fiévreux.

Du printemps à l'automne, les ratés sont :

MARENGO Abattoir Traités.	D'hypertrop. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées	Restées de même grosseur.	Augmentées.
0 à 5 ans.....	4	10	4	»	»
5 à 10 ans.....	»	4	»	»	4
10 à 15 ans.....	»	»	»	»	4
0 à 15 ans.....	4	14	4	»	2
Plus de 15 ans.....	2	11	»	2	»
Total.....	3	25	4	2	2
MARENGO quartiers O. N. S. Témoins.	»	»	»	»	»
0 à 5 ans.....	»	8	»	»	3
5 à 10 ans.....	1	11	1	»	4
10 à 15 ans.....	1	2	1	1	4
0 à 15 ans.....	2	21	2	1	8
Plus de 15 ans.....	»	12	»	2	8
Total.....	2	33	2	3	16

VILLAGE D'ATTATBA. — Pour les conditions du paludisme, voir t. XIX, p. 131.

Quinisation régulière, quotidienne (20 centigrammes le 1^{er} jour, 40 cen-

igrammes le 2^e jour) de tous les indigènes du quartier ouest (le plus infecté) et des porteurs de grosses rates et des fébricitants du quartier est : 400 personnes au minimum, par M^{me} Verrières, femme du secrétaire de la mairie.

Dépenses : Achat de la quinine, 489 francs ; frais de quininisateur, 450 francs.

Les tableaux suivants donnent les index endémiques chez les traités et les témoins, avant et après la campagne. Les rates, du printemps à l'automne, sont :

Attalba ouest. Traités	D'hypertrop. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIES		
			Diminuées.	Restées de même grosseur.	Augmentées
0 à 5 ans.....	1	3	4	»	1
5 à 10 ans.....	1	3	3	3	»
10 à 15 ans.....	»	2	1	1	
0 à 15 ans.....	2	8	8	4	1
Plus de 15 ans.....	»	11	4	2	2
Total.....	2	19	12	6	3
Attalba est. Témoins.	»	»	»	»	»
0 à 5 ans.....	1	3	»	»	»
5 à 10 ans.....	1	1	»	1	1
10 à 15 ans.....	»	1	»	»	»
0 à 15 ans.....	2	5	»	1	1
Plus de 15 ans.....	»	11	»	»	3
Total.....	2	16	»	1	6

A Attatba, la quininisation du réservoir de virus ne paraît pas avoir encore eu de l'influence sur la santé des Européens du village. Sur 5 personnes nouvelles venues, 3 ont été infectées (réinfection chez une sensible, première infection chez deux indemnes). Les deux autres personnes nouvelles venues, qui se quininisaient, n'ont rien eu. Les autres Européens ne se sont pas quininisés et n'ont pris aucune précaution hygiénique.

FONCTIONNAIRES ET EMPLOYÉS DE L'ÉTAT.

Montebello. — Ont été grillagés : le receveur des postes et l'institutrice, qui, de plus, ont profité des mesures antilarvaires générales (0 cas).

Barrage de Meurad. — La maison du barragiste est grillagée (réparations trop tardives). Tous anciens infectés.

Index endémiques : au printemps, 9 sur 17.

El Affroun. — Maison cantonnière en dehors du village, sur les bords de l'oued Djer, gîte dangereux. Tous anciens infectés. Défense mécanique incomplète.

Attatba. — Ont été grillagés : le facteur-receveur des postes (sa femme et lui sont indemnes, le sont restés en 1906); le facteur (ancien infecté), a quelques rechutes; sa femme, infectée, n'en a pas en 1906. L'institutrice, dont l'habitation a été grillagée tardivement, a présenté un cas douteux, qui aurait été contracté avant la défense mécanique.

Camp Halloula. — Chantier des ponts et chaussées. Pour les conditions du paludisme, voir t. XX, p. 377.

Défense mécanique seule (quelques déféctuosités) dont ne profitent qu'une douzaine d'ouvriers. Au moins une première invasion et 2 rechutes graves.

Vingt à trente ouvriers couchèrent sans défense mécanique au camp, ou sous des tentes, près du canal : chez eux, au moins 4 cas de première invasion, constatés par des médecins, dont 3 vérifiés par notre examen microscopique. Pour les autres cas, renseignements impossibles à obtenir, les malades ayant été évacués sans recourir aux médecins.

Le très mauvais état sanitaire de ce chantier met en lumière le bon effet obtenu en 1905 par les mesures antilarvaires prises sur le même point. Nous n'avons pas proposé, en 1906, de con-

tinuer l'exécution de ces mesures, n'ayant pu obtenir, malgré nos demandes réitérées, d'être mis à même d'en contrôler les effets par la comparaison avec des chantiers témoins.

PARTICULIERS.

La Chiffa. — Le propriétaire d'une briqueterie tout à fait isolée, située aux bords mêmes de l'oued Chiffa, quininise lui-même ses ouvriers, tous anciens infectés; le seul sujet indemne, nouveau-né de 1906, présente trois légers accès sans grosse rate ni rechute depuis 5 mois (paludisme douteux), tandis que les 2 enfants nés les années précédentes avaient contracté dès leur première année un paludisme grave. Le nouveau-né n'avait pas été quininisé lui-même. Aucun des Anophélines capturés dans l'habitation ne fut trouvé infecté.

Les index endémiques des indigènes quininisés, relevés avant et après la saison fiévreuse, montrent les rates :

Ferme Quirici. Traités.	D'hypertrop. sont revenues normales.	Sont restées normales	HYPERTROPHIÉES		
			Ont diminué.	Sont restées de même grosseur.	Ont augmenté.
0 à 5 ans.....	»	1	2	»	»
5 à 10 ans.....	1	1	4	»	»
10 à 15 ans.....	»	1	1	»	»
0 à 15 ans.....	1	3	7	»	»
Plus de 15 ans...	1	6	1	1	1
Total.....	2	9	8	1	1

Village de la Chiffa Témoins.					
0 à 5 ans..	»	2	»	»	1
5 à 10 ans.....	»	»	»	»	1
10 à 15 ans.....	»	»	»	»	1
0 à 15 ans.....	»	2	»	»	3
Plus de 15 ans...	»	10	»	5	9
Total.....	»	12	»	5	12

Tekteka. — Pour les conditions du paludisme, voir t. XX, p. 370. Mesures antilarvaires pratiquées aux frais du propriétaire de la ferme, irrégulières et insuffisantes, malgré les instructions données tous les 15 jours et la surveillance exercée avec la collaboration du Dr Danvin, de Coléa.

Anophèles nombreux du début à la fin de l'été. Au moins trois cas de première invasion.

*
* *

Un certain nombre de particuliers de la 1^{re} section de la Mitidja ont grillagé leurs fermes depuis le début des campagnes antipaludiques.

Région témoin. — La région *témoin* de la première section de la Mitidja est représentée, en 1906, par la deuxième section de cette plaine, que limitent au nord le Sahel algérois et à l'est la voie ferrée du P.-L.-M.

La recherche des index endémiques dans cette partie de la plaine, au printemps et en automne, donne les chiffres suivants qui montrent une augmentation du nombre des grosses rates durant l'été. Le tableau des index endémiques de la première section, qui figure plus haut, montre au contraire une diminution de ce nombre.

	PRINTEMPS						AUTOMNE													
	De 0 à 5 ans.		De 5 à 10 ans.		De 10 à 15 ans.		Total des enfants de 0 à 15 ans.		De 0 à 5 ans.		De 5 à 10 ans.		De 10 à 15 ans.		Total des enfants de 0 à 15 ans.					
	Nombre de :		Nombre de :		Nombre de :		Nombre de : Sujets.	Nombre de : Grosses rates.	Nombre de :		Nombre de :		Nombre de :		Nombre de : Sujets.	Nombre de : Grosses rates.				
	Sujets.	Grosses rates.	Sujets.	Grosses rates.	Sujets.	Grosses rates.			Sujets.	Grosses rates.	Sujets.	Grosses rates.	Sujets.	Grosses rates.						
Birtouta.....	42	2	46	7	46	0	104	9	24	6	48	6	33	4	405	46				
Oued el Alleug.....	2	0	95	48	88	49	485	37	55	8	58	6	71	21	484	35				
Colta.....	12	3	26	16	4	3	42	22	5	1	5	3	9	2	19	6				
Boufarik.....	163	22	202	34	104	26	469	82	189	42	455	48	132	54	474	144				
Beni Mered.....	2	0	3	4	4	0	6	4	4	0	4	0	6	4	8	2				
Souma.....	9	0	9	0	4	0	22	0	11	1	8	0	40	0	29	1				
Bida.....	40	3	48	5	27	2	115	40	26	1	45	3	33	6	404	40				
Total général.....							943	161	Total général.....							923	214			
							Soit : 17,07 0/0 de rates.							Soit : 23,1 0/0 de rates.						

4° Autres localités fiévreuses.

En dehors de la zone sur laquelle nous avons porté notre principale attention, pour en faire le point de départ d'où l'anti-paludisme gagnera chaque année des territoires voisins, nous nous sommes occupés de diverses localités fiévreuses éparses en Algérie et qui nous étaient signalées tantôt par l'administration, tantôt par des particuliers. Nous avons pu relever ainsi soit des observations épidémiologiques et prophylactiques, soit des observations épidémiologiques seules.

Parmi les agglomérations européennes, nous distinguons les anciens centres et les centres de nouvelle création. Ceux-ci sont très intéressants, car ils reçoivent des Français de la métropole, proie désignée pour le paludisme. Le devoir très net de l'administration est de protéger ces immigrants. Nous sommes heureux de rendre hommage ici à M. Leygues, ingénieur en chef du service spécial de la colonisation, pour toute l'aide qu'il ne cesse de nous donner dans nos recherches sur le mode de prophylaxie à adopter. Malgré le dévouement et le zèle de ses collaborateurs, parmi lesquels nous sommes heureux de citer M. Tailhandier, conducteur du service spécial à Constantine, il reste encore à créer une organisation. Les ouvriers antilarvaires improvisés à Mondovi, Gambetta, Brazza (voir plus loin) ne possèdent pas encore leur métier tout spécial, et MM. les Conducteurs, surchargés de besogne, ne peuvent pas revenir tous les 15 jours dans les mêmes localités.

Parmi les enquêtes que l'on nous a demandées, la plupart sont restées sans aucun effet (Rochambeau, voir t. XX, p. 386) [voir plus loin Fourn-el-Gueiss]. La cause en est encore à cette absence d'une organisation antipaludique spéciale aux nouveaux centres, qui devrait s'appliquer automatiquement dans toute création nouvelle. Il ne sert de rien, en effet, d'enquêter avant le peuplement. Sauf les cas exceptionnels de villages récents où l'eau est très rare (voir t. XX, p. 387, Bourlier et Burdeau dans le Sersou), on peut dire que dans tout centre de colonisation sont réunis les trois facteurs d'une épidémie de paludisme : le *réservoir de virus*, ce seront les indigènes qui viendront se louer comme domestiques, ouvriers agricoles, khammès, petits commerçants ; les *gîtes à Anophélines*, en dehors des gîtes naturels,

les colons, surtout les immigrants inexpérimentés, créent des gîtes avec leurs irrigations ; enfin les *sujets sensibles*, qui sont les immigrants. Bien entendu, l'épidémie n'éclatera que lors de la réunion de ces trois facteurs, c'est-à-dire au moment du peuplement : ainsi s'expliquent ces épidémies qui ont désolé Rochambeau, Borély-la-Sapie, Voltaire, Liébert, au moment du peuplement. On a incriminé longtemps le remuement de terre : à Bourlier et à Burdeau (Sersou) on a défoncé en 1904 et en 1905 un sol vierge pour y faire une route, y construire deux villages ; il n'y eut pas de paludisme, car les gîtes manquaient : l'eau ne vient que de quelques puits où elle est toujours agitée, car ces puits sont continuellement en service.

La conclusion principale des pages qui suivent sera donc, en ce qui regarde les centres de colonisation, la nécessité de l'emploi et du dressage d'ouvriers antilarvaires.

I. — OBSERVATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET PROPHYLACTIQUES

1^o Communes et État.

VILLAGE DE MONDOVI

Pour les conditions du paludisme, voir t. XX, p. 382. *Mesures antilarvaires* seules, insuffisamment exécutées. Larves présentes dans les gîtes tout l'été.

Les dépenses consenties (1,000 francs) ont donc été, en 1906, comme en 1905, à peu près inutiles. Plusieurs cas d'hémoglobinurie nous ont été signalés par M. le Dr Marbot, ainsi que plusieurs cas de première invasion (chez des nouveau-nés). Les tableaux suivants donnent les index endémiques avant et après la campagne.

Du printemps à l'automne, les rates sont :

	D'hypertrop. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées	Restées de même grosseur.	Augmentées.
	2	10	3	14	23

VILLAGES INDIGÈNES DE BISKRA

Pour les conditions du paludisme, voir t. XIX, p. 133, et t. XX, p. 381. La *quininisation* seule a été essayée, dans une partie des villages de Bab-Darb et de Bab-Fath. Confiée à un chaouch indigène, elle a été déplorablement opérée. Les résultats sont nuls.

Les dépenses consenties (près de 1,000 francs) ont donc été inutiles.

Les tableaux suivants donnent les index endémiques avant et après la campagne. Il y a eu en été 1906, dans ces villages, 14 morts (sans diagnostic médical).

Du printemps à l'automne, les rates sont :

	D'hypertrop. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées	Restées de même grosseur	Augmentées.
Bab-darb et Bab-fath (prétendus quininisés).	0	9	7	6	48
Ras-el-guéria (Témoins.)	0	12	1	7	25

2^o Fonctionnaires.

DÉFENSE MÉCANIQUE DES LOGEMENTS DES INSTITUTEURS

Sur l'invitation de M. Boulogne, président de la Commission du paludisme, nous avons fourni les documents nécessaires à la mise en défense contre le paludisme des logements d'instituteurs ou d'institutrices, qui seront dorénavant édifiés. Ces documents ont été publiés dans une *Instruction spéciale concernant la construction, le mobilier et le matériel d'enseignement des écoles primaires élémentaires et des écoles maternelles de l'Algérie*, due à M. A. Ballu, inspecteur général du service d'architecture.

DÉFENSE MÉCANIQUE PERSONNELLE DES GARDES FORESTIERS

M. P. de Peyerimhoff, inspecteur-adjoint des forêts, procède à un essai de protection de gardes forestiers parcourant un pays

très fiévreux, en les munissant de moustiquaires de lit portatives. Trois gardes *neufs*, c'est-à-dire venant de France et n'ayant jamais eu les fièvres, d'après leurs dires, ont chacun leur moustiquaire (maison forestière du lac de Mouzaïa, les 2 maisons forestières de Tablat). L'état de santé de ces gardes est resté bon pendant l'été 1906 ; les résultats ne seront de quelque intérêt, bien entendu, qu'au bout de plusieurs années. L'efficacité de la moustiquaire de lit est ici moins en cause que l'exactitude des préposés à observer la consigne.

BARRAGISTE DU HAMIZ

Gîtes : Mares à mousses vertes de l'O. Hamiz en aval du barrage. Réservoir de virus très important : sur 13 indigènes adultes, 8 ont une grosse rate. Défense mécanique incomplète. Le barragiste et ses deux fils, anciens infectés, sont atteints de cachexie paludéenne *très grave*. Le barragiste, qui a dû passer plusieurs fois la nuit hors de son habitation, s'est sans doute réinfecté. Sa femme et sa fillette sont restées indemnes.

3° Particuliers.

DOMAINE DE L'HABRA

Pour l'exposé des conditions du paludisme, voir ces *Annales*, t. XX, p. 370. Les grillages ont été placés aux logements d'une quinzaine de familles d'ouvriers dépendant directement du domaine (Ferme-Blanche, le Paddock. Fornaka, la Touffe). Les mesures antilarvaires ont consisté en pétrolages des fossés des routes, des deux mares printanières près de Ferme-Blanche. Un marais situé à environ 1 kilomètre de cette agglomération n'a été l'objet d'aucune mesure, malgré les indications données, de même qu'un autre marais plus proche, situé en dehors du domaine. La quininisation de tous les habitants, pour laquelle des instructions et le matériel ont été envoyés par l'Administration centrale du Crédit Foncier, n'a pas été régulière, ni bien faite. La mauvaise application de l'antipaludisme, tant de la défense mécanique que des mesures antilarvaires et de la quininisation, par les personnes chargées de ce soin, a amené les mauvais résultats indiqués par les index endémiques suivants. Nous connaissons deux cas de première invasion dont l'un a

nécessité le séjour du malade à l'hôpital de Saïda et l'a laissé profondément anémié.

Les index endémiques relevés au printemps et en automne nous montrent des rates :

Ferme Blanche. Traités, mais mal.	D'hypertroph. redevvenues normales.	Restées normales.	HYPERTROPHIÉES		
			Diminuées.	Restées de même gros seur.	Augmentées
0 à 5 ans.....	»	21	»	»	6
5 à 10 ans.....	3	6	1	2	7
10 à 15 ans.....	»	4	»	»	»
0 à 15 ans.....	3	31	1	2	13
Plus de 15 ans..	»	4	»	»	»
Total.....	3	32	1	2	13
Planète. Témoins.					
0 à 5 ans.....	»	»	»	»	1
5 à 10 ans.....	»	2	»	2	6
10 à 15 ans.....	»	1	»	»	2
0 à 15 ans.....	»	3	»	2	9
Plus de 15 ans..	»	»	»	»	»
Total.....	»	3	»	2	9

II. — OBSERVATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

Département d'Oran.

TÉNIRA

	RÉSERVOIR DE VIRUS.	GITES A ANOPHÉLINES
Voir tome XX, mai 1906, page 24.	Le paludisme, très violent en 1904, a été très faible en 1905.	De grands travaux de dessèchement ont assaini, en partie, la région, mais des gîtes très étendus, au moins printaniers, existaient encore au printemps 1906. La partie de la plaine,*signalée en juin 1905 comme insuffisamment drainée, l'est encore.

Département d'Alger.

LIÉBERT

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Contréforts sud de l'Ouarsenis. Centre peuplé en 1906, ravagé aussitôt par une épidémie de paludisme : le Dr Aucaigne, médecin de colonisation, a eu à soigner pour paludisme tous les habitants sans exception.	Chez 40 enfants indigènes, 7 grosses rates. Chez 17 enfants européens, 8 grosses rates.	Gîtes restreints : Petites dépressions autour du village, recevant l'eau d'écoulement du lavoir et de l'abreuvoir. En contre-bas du lavoir, marais résultant du mauvais entretien des fossés destinés à assécher le terrain.

BOURLIER — BURDEAU

Pour les conditions du paludisme, voir ces *Annales*, t. XX, p. 387 (*pas de gîtes*).

Le Dr Aucaigne, médecin de colonisation, veut bien nous écrire : « L'état sanitaire de ces 2 villages est excellent et l'a été pendant tout l'été. Je n'ai rencontré, pour ma part, *aucun cas de fièvres paludéennes de 1^{re} invasion dans ces localités*, les seuls cas de paludisme réellement observés par moi l'ont été chez d'anciens paludéens, comme le garde champêtre de Burdeau et sa famille. J'ai observé également des fièvres paludéennes chez des colons fréquentant les marchés, et couchant ainsi dans des localités infectées. »

M. de Saulieu, qui dirige une exploitation agricole à Bourlier, a bien voulu nous faire les mêmes déclarations.

L'immunité de ces deux villages, qui *ne possèdent pas*, pour le moment, des gîtes à Anophélines, est intéressante à constater, à l'appui de la doctrine anophélienne. Le village de Liébert (voir plus haut), situé dans la même région, mais qui *possède des gîtes*, a été très éprouvé par le paludisme, et peut leur servir de *témoin*.

HARDY (AÏN-EL-BEÏDA)

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre projeté, pour lequel on hésite entre 2 emplacements : 1 ^{er} Emplacement, dangereux par l'étendue des gîtes voisins;		1 ^o Gîtes considérables : Oueds Nahr-Ouacel, Taz-maïa, eaux d'écoulement de l'Aïn-el-Beïda.
2 ^e Emplacement, moins dangereux, à 45 mètres plus haut en altitude.	Chez 47 indigènes examinés, 8 grosses rates.	2 ^o Aïn-el-Beïda, à 1,000 mètres environ, et dépressions voisines, si elles sont remplies d'eau par des irrigations mal faites.

VICTOR-HUGO.

	RÉSERVOIR DE VIRUS.	GITES A ANOPHÉLINES
Centre en création sur le plateau du Sersou. Si l'emplacement avait été choisi à 1,500 mètres seulement plus loin de la dépression de Zilène, il aurait présenté de bien meilleures conditions de salubrité.	6 grosses rates chez 7 enfants indigènes.	À 1,200 mètres, dépression dite de Zilène, contenant encore des larves d'Anophélines, le 15 novembre. Les eaux d'écoulement du lavoir et de l'abreuvoir créeront en 1907 de nouveaux gîtes, si des mesures ne sont pas prises.

KEDDARA.

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Lot de ferme concédé près du village nouvellement créé à Keddara (sur les contreforts de l'Atlas, flanc mitidjéen). Est à une altitude un peu supérieure à celle d'un village indigène voisin.	Index de 2 grosses rates sur 20 enfants examinés.	Près de l'emplacement de la future habitation et à 80 mètres plus bas, coule un oued. Quelques sources et quelques trous d'eau encore cachés dans la brousse.

Département de Constantine.

EL KSEUR.

	RÉSERVOIR DE VIRUS.	GITES A ANOPHÉLINES.
Centre anciennement peuplé au pied des montagnes de Kabylic.	Pourcentage des grosses rates : 30,9 % (sur 84 enfants indigènes examinés).	Par ordre d'importance: 1° <i>Marais</i> formé par l'eau d'écoulement d'un abreuvoir; 2° Mares du lit caillouteux de l'oued El-Kseur, à environ 400 mètres; 3° Certains fossés d'écoulement des eaux des fontaines du village; 4° Ungite possible et transitoire est formé par les mares du lit de l'oued Médiana, voisin.

AÏN-MOKRA

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre anciennement peuplé, situé près d'un grand lac jamais à sec; la région est réputée, à juste titre, très malsaine.	Indigènes infectés (très nombreux), Européens anciens infectés.	Le gîte le plus important est le lac Fetzara, dont les bords, au printemps (moment de la plus grande pullulation des larves), ne sont pas éloignés du village de plus de 1500 mètres. Une carrière abandonnée, dans le village même, laisse des trous remplis d'eau au printemps. gîtes printaniers accessoires, mais très dangereux. Dans le village même, les abords des sources peuvent devenir des gîtes à Anophélines. Les grands trous d'eau, à bords taillés à pic, sans végétation, de la mine du Mokla, ne paraissent pas dangereux.

AÏN-ABID

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre anciennement peuplé, jouit d'une réputation de salubrité exceptionnelle, au milieu d'une région fiévreuse. Altitude élevée.	Les indigènes du village seuls souffrent du paludisme. Pourcentage des grosses rates 12°, 5°/o (sur 48 enfants examinés). Hématozoaires dans le sang de l'un d'eux.	Petits gîtes : fossés d'écoulement d'abreuvoirs, puits abandonné. Pas d'oued aux environs, fait qui explique la situation relativement bonne de cette localité, par rapport aux localités voisines.

AZEL-SAKRANIA

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Lots projetés de fermes au voisinage d'une localité réputée salubre (Aïn-Abid). Altitude élevée.	8 grosses rates chez 46 indigènes habitant sur l'emplacement même des futurs lots.	Petit oued à courant très faible. Abords de sources et quelques suintements. Les Anophélines adultes sont très nombreux dans les habitations existantes. Les mesures à prendre contre les gîtes seraient faciles et indispensables, car un paludisme <i>violent</i> décimerait certainement les premiers habitants. Le service spécial de la colonisation a abandonné le projet de création de fermes à Azel-Sakrania, à la suite de notre rapport à ce sujet.

AÏN-GOUTHNIA.

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre projeté de colonisation dans les vallons des Matmata.	Les enfants indigènes habitant dans le voisinage immédiat ont fourni un index de 46, 3 °/o (sur 83 examinés).	L'oued Cheurfa qui coule au pied même du futur village, les sources voisines et leurs abords, les suintements des petits ravins qui encadrent l'emplacement du futur village sont des « gîtes » faciles à régulariser ou à détruire.

GAMBETTA (EL-GUETTAR)

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre en création dans le massif montagneux au sud de Souk-Ahras. Emplacement d'une ancienne smala de spahis.	Sur 14 enfants indigènes habitant les abords du futur village, 4 grosses rates. Sur 50 ouvriers travaillant en août sur l'emplacement du futur village, 6 grosses rates.	1° Les deux sources et leurs abords en contre-bas de l'emplacement de Gambetta; 2° Oued provenant de ces sources et formant un vrai marécage en contre-bas; 3° Un autre gîte bien moins important est constitué par un petit oued, à 900 mètres.

LAMY (BOU-HADJAR)

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Centre déjà peuplé, près de la frontière tunisienne, au fond d'une vallée encaissée.	Enfants indigènes: 43.2 % de grosses rates (sur 37 examinés).	Ce sont: l'oued Bou-Germa, à mares estivales, un autre oued, à mares printanières, les abords de l'abreuvoir et une source.

FOUM-EL-GUEISS.

	RÉSERVOIR DE VIRUS	GITES A ANOPHÉLINES
Au débouché dans la plaine d'une vallée du flanc nord de l'Aurès.	Peu d'indigènes actuellement aux environs. Sur 10 enfants, 2 grosses rates.	A quelques dizaines de mètres du village projeté, séguias d'irrigation et Oued Gueiss.

Propagande antipaludique.

Ont été publiées :

10,00) *recommandations* pour se défendre contre le paludisme (4 pages de texte, 4 pages de figures).

20,000 petites affiches résumant en quelques lignes des conseils contre le paludisme, en français et en arabe (placées dans tous les wagons de chemins de fer d'Algérie, dans les gares, les mairies, les sièges de commune mixte, les justices de paix, les bureaux de poste).

Notices en arabe sur le même sujet, distribuées aux fonctionnaires et notables indigènes.

3,000 conférences distribuées aux instituteurs, aux officiers chargés des conférences dans les régiments, aux maires, aux présidents des différentes sociétés agricoles, etc. (Des clichés pouvant servir à illustrer cette conférence sont tenus à la disposition des personnes qui en font la demande.)

2,000 planches murales : contre le paludisme, en couleurs. Elles sont affichées dans toutes les écoles algériennes, dans les mairies, dans certaines gares.

10,000 cartes postales illustrées vulgarisant la connaissance du rôle des Moustiques et des nouvelles méthodes prophylactiques.

De l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie

VIS-A-VIS DU SÉRUM DE CHEVAL

PAR A. BESREDKA ET EDNA STEINHARDT

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

I

DE L'ANAPHYLAXIE

Le cobaye devient extrêmement sensible à l'injection de sérum normal de cheval, lorsque, 12 jours auparavant, il a reçu sous la peau un mélange de toxine et d'antitoxine diphtérique ¹.

Cette hypersensibilité du cobaye, qui est à rapprocher de l'anaphylaxie, bien connue surtout depuis les travaux de *Richet* et d'*Arthus*, fut récemment étudiée avec beaucoup de soin par *Rosenau* et *Anderson* ² à Washington, et indépendamment d'eux, par *Otto* ³ à Francfort.

Comme ces auteurs, nous observâmes aussi que les cobayes qui ont servi au dosage de sérum antidiphtérique présentent assez souvent des symptômes graves, lorsque, 12-13 jours après, on leur injecte dans le péritoine 5 c. c. de sérum normal de cheval.

Ces injections intrapéritonéales, qui passent tout à fait inaperçues chez le cobaye normal, sont suivies, dans certains cas, d'issue mortelle chez les cobayes « sensibilisés » ⁴.

1. Ce phénomène, connu dans les laboratoires américains, a été appelé par *Otto* (v. *Leuthold-Gedenkschrift*. I. vol. 1906) « phénomène de Theobald Smith ».

2. A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hygienic Laboratory. — *Bulletin* n° 29. Avril 1906. Washington.

3. *Loc. cit.* Voir l'analyse de ces deux mémoires in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. IV, p. 813, p. 626.

4. Nous désignerons dorénavant ainsi les cobayes qui avaient servi antérieurement au dosage de sérum antidiphtérique, et avaient donc reçu à un moment donné un mélange de toxine et de sérum antidiphtérique (1/200-1/300 c. c. de sérum).

*
* *

Dans nos expériences, nous n'avons jamais eu de mortalité bien élevée. Sans prétendre à une grande exactitude, nous croyons ne pas nous tromper beaucoup en disant que chez nos cobayes sensibilisés, le sérum (5 c. c.) ne déterminait la mort que dans 25 0/0 de cas environ. Le sérum rendait les cobayes sensibilisés plus ou moins malades dans presque autant de cas (25 0/0); enfin, dans 50 0/0 de cas, les cobayes, bien que sensibilisés depuis plus de 12 jours, ne réagissaient d'aucune façon à l'injection de sérum dans le péritoine.

Dans les expériences d'*Otto*, la proportion de cobayes réagissant au sérum était notablement supérieure: ainsi, il a eu une mortalité dans 50 0/0 de cas; chez les autres 50 0/0, l'injection de sérum déterminait toujours des symptômes plus ou moins graves, mais sans issue mortelle.

Quant aux expériences de *Rosenau* et *Anderson*, elles furent encore beaucoup plus meurtrières: sauf quelques rares exceptions où l'injection du sérum était suivie de troubles très graves, mais non mortels, la généralité des cobayes succombait invariablement en un temps très court.

La différence que nous venons d'indiquer dans le taux de la mortalité doit résider soit dans la résistance inégale des cobayes, soit dans la toxicité inégale des sérums. Quoi qu'il en soit, il est un fait bien certain que les troubles d'anaphylaxie sont plus bénins à Paris qu'à Francfort et surtout beaucoup plus bénins qu'à Washington.

Mais si peu élevée que soit la mortalité des cobayes parisiens, on ne peut pas s'empêcher de considérer ce phénomène comme extrêmement troublant.

Rosenau et *Anderson*, ainsi que *Otto*, ont bien cherché à en pénétrer le mécanisme, sans grand succès d'ailleurs. Ils sont parvenus cependant à débayer le terrain, en précisant un certain nombre de détails se rattachant au déterminisme du phénomène en question.

Voici, en résumé, ce qui est établi aujourd'hui, grâce aux recherches de ces savants.

*
* *

Il est établi que l'injection préalable d'une faible dose (1/250-1/1.000.000 c. c.) de sérum normal de cheval, seul, suffit

pour créer chez le cobaye un état de « sensibilisation », mais que l'addition de toxine diphtérique à du sérum, sans être indispensable, rend l'anaphylaxie plus saisissante ; que celle-ci ne s'établit que dans les cas où il s'est écoulé au moins 10-12 jours entre l'injection « sensibilisante » (toxine + antitoxine diphtérique) et l'injection de sérum de cheval (5 c. c.) dans le péritoine.

Il a été enfin établi que, lorsque l'intervalle entre ces deux injections est plus court et que le sérum de cheval est injecté dans le péritoine avant l'expiration du délai de 12 jours, l'animal ne réagit que très peu ou pas du tout, et, chose curieuse, il ne va plus réagir du tout à une autre injection de sérum, celle-ci fût-elle même faite au delà de la période de 12 jours : en d'autres termes, le cobaye devient vacciné contre l'anaphylaxie.

Les expériences de *Rosenau* et *Anderson* ont, de plus, montré que cette immunité est strictement active et que le sérum des cobayes vaccinés, pas plus que leurs organes, ne possède aucun pouvoir spécifique.

Avant de passer à l'exposé de nos propres recherches, hâtons-nous de remarquer que nous n'avons pas été plus heureux que nos prédécesseurs dans nos tentatives d'élucider la cause intime de l'hypersensibilité des cobayes vis-à-vis du sérum de cheval. Nous avons eu néanmoins l'occasion d'observer, au cours de nos expériences, des faits très curieux, qui méritent d'autant plus d'être relevés qu'ils sortent tout à fait du cadre des phénomènes jusqu'ici connus.

*
* *

Au moment de nous engager dans l'étude de l'anaphylaxie, nous fîmes une hypothèse qui nous servit de fil conducteur dans toutes nos recherches. Nous nous sommes dit ceci : le cobaye sensibilisé qui paraît jouir d'une bonne santé, peut-être en réalité présente-t-il, malgré sa belle apparence, quelque lésion latente du cerveau ; une deuxième injection faite dans le péritoine 12 jours plus tard, vient, peut-être, réveiller cette lésion nerveuse, ce qui a pour résultat de déclencher des troubles graves et même la mort.

En partant de cette hypothèse, nous décidâmes de porter le sérum, lors de la deuxième injection, non dans le péritoine, mais directement dans le cerveau ; en venant frapper ainsi directe-

nient la cellule sensible, nous comptons provoquer des symptômes anaphylactiques avec des doses beaucoup plus faibles de sérum, et surtout avec une constance plus grande que l'on n'en observe lors des injections intrapéritonéales.

C'est ce qui arriva, en effet.



Lorsqu'on injecte sous la dure-mère d'un cobaye sensibilisé $\frac{1}{4}$ ou même $\frac{1}{10}$ c. c. de sérum de cheval, on voit au bout de quelques minutes l'animal présenter les mêmes symptômes qu'il aurait eus après l'injection de 5 c. c. de sérum dans le péritoine. Il va sans dire que l'injection intracérébrale doit être faite, tout comme l'injection intrapéritonéale, au plus tôt 10-12 jours après la sensibilisation.

Mais, et c'est là un fait d'une grande importance, tandis que, à la suite des injections intrapéritonéales, la mort ne survient que dans 25 0/0 des cas environ, chez les cobayes injectés dans le cerveau, la mort est la règle; de temps en temps on rencontre des cobayes qui échappent à la mort, mais jamais sans avoir présenté des symptômes de gravité exceptionnelle, tels que convulsions et collapsus faisant redouter la mort à brève échéance.

Ainsi, sur 30 cobayes ayant été sensibilisés à différentes époques, puis éprouvés dans le cerveau avec $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{10}$ c. c. de sérum normal de cheval, nous n'en avons eu qu'un seul qui n'a pas réagi à l'injection intracérébrale (ce cas remonte au début de nos expériences, quand nous n'étions pas encore bien familiarisés avec la technique). 5 cobayes ont présenté des symptômes d'anaphylaxie des plus graves durant 15 minutes, à tel point que nous les considérions comme perdus; ils se rétablirent ensuite. Enfin, 24 cobayes moururent dans l'espace de 1 à 7 minutes après l'injection.

Trois cobayes injectés avec $\frac{1}{4}$ c. c. de sérum dans le cerveau, 8 jours après la sensibilisation, c'est-à-dire avant le délai nécessaire, ne présentèrent que des troubles de peu d'importance.

COBAYES SENSIBILISÉS D'ABORD, PUIS ÉPROUVÉS AVEC $\frac{1}{4}$ C. C.
DE SÉRUM DE CHEVAL DANS LE CERVEAU :

Intervalle entre les deux injections.	Nombre de cobayes.	Résultats.
8 jours.....	3.....	Légers symptômes.
10 —	2.....	Mort en 2-3 minutes.
11 —	1.....	Mort en 7 minutes.
13 —	4.....	Mort en 3-7 minutes.
15 —	1.....	Mort en 3 minutes.
16 —	9.....	7 morts; 2 gravement malades.
18 —	1 ($\frac{1}{20}$ c. c.).....	Collapsus; très malade 30 minutes.
20 —	1.....	» » 15 minutes.
20 —	1.....	Pas de symptômes (?)
22 —	5.....	4 morts; 1 gravement malade.
27 —	1.....	Mort en 3 minutes.
31 —	4.....	Mort en 2-5 minutes.

Les cobayes neufs ou les cobayes ayant reçu de la toxine diphtérique seule¹, résistent très bien à l'injection de $\frac{1}{4}$ c. c. de sérum de cheval dans le cerveau; dans aucun de nombreux cas, il ne nous fut donné d'observer des troubles tant soit peu appréciables.

Il en est de même des cobayes sensibilisés auxquels on injecte dans le cerveau $\frac{1}{4}$ c. c. de liquide indifférent, tel que bouillon de bœuf ou eau physiologique.

Les phénomènes d'anaphylaxie ne s'observent pas lorsque le délai de 12 jours n'est pas expiré entre l'injection sensibilisante et l'injection intracérébrale.

Ils ne s'observent pas non plus, même après le délai nécessaire, lorsque la sensibilisation a été obtenue non avec un mélange de toxine et d'antitoxine diphtérique, mais avec la toxine et l'antitoxine tétanique. Ainsi, sur 9 cobayes ayant servi à différentes époques au dosage de sérum antitétanique, aucun ne fut malade, lorsque 12-15 jours après on leur injecta $\frac{1}{4}$ c. c. de sérum de cheval dans le cerveau. Ce résultat négatif est évidemment dû moins à la nature de la toxine mélangée avec du sérum, qu'à la très faible quantité de sérum ($\frac{1}{10,000}$ - $\frac{1}{100,000}$ c. c.) dont on se sert dans ces dosages.

1. Nous avons éprouvé six cobayes 13 jours après leur avoir injecté sous la peau $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{8}$ c. c. de toxine chauffée 2 heures à 65°.

II

DE L'ANTI-ANAPHYLAXIE

L'épreuve des cobayes sensibilisés par le cerveau offre non seulement un intérêt théorique, en montrant que, dans l'anaphylaxie sérique, on a réellement affaire à une intoxication d'ordre nerveux, mais elle présente encore un grand avantage pratique; elle permet notamment d'approfondir le problème au point de vue de l'immunité. Vu la régularité avec laquelle les cobayes sensibilisés succombent à l'épreuve cérébrale, chaque fois que, à la suite d'un traitement préalable, on n'observe ni mort, ni même collapsus, on peut être sûr que l'on a affaire à un cas d'immunité artificielle.

Cette certitude, on est loin de l'avoir en faisant l'épreuve par la voie péritonéale, vu la grande proportion de cobayes qui se montrent, au moins à Paris, déjà naturellement réfractaires à la deuxième injection de sérum de cheval.

*
* *

Au commencement de cette note, nous avons fait remarquer que Rosenau et Anderson réussirent à vacciner les cobayes contre les accidents d'anaphylaxie en leur injectant dans le péritoine des doses massives et répétées de sérum.

Cette immunité, vis-à-vis des effets anaphylactiques provoqués par une injection intrapéritonéale de sérum, est un phénomène auquel on pouvait s'attendre par analogie avec d'autres faits de même ordre; mais, où ce phénomène nous a paru sous un jour tout à fait inattendu, c'est lorsque nous constatâmes le fait surprenant que voici: les cobayes, sensibilisés d'abord (toxine + antitoxine diphtérique), puis immunisés avec du sérum de cheval *par la voie péritonéale*, se montrèrent réfractaires à l'*injection intracérébrale* (1/4 c. c.) de sérum de cheval.

Cette immunité cérébrale a été observée d'abord par nous chez des cobayes qui avaient reçu à *plusieurs* reprises du sérum de cheval dans le péritoine.

En voici quelques exemples:

1. Un cobaye sensibilisé reçoit:

40 jours après la sensibilisation 5 c. c. de sérum dans le péritoine.

45 — — — 5 c. c. » » »

28 — — — 5 c. c. » » »

36 jours après la sensibilisation 5 c. c. de sérum dans le péritoine.

39 — — — 5 c. c. » » »

45 — — — on lui injecte 1/4 c. c. de sérum de cheval dans le cerveau. Il ne manifeste aucune réaction, alors que le témoin meurt en deux minutes.

2. Un cobaye sensibilisé ayant reçu dans des conditions analogues quatre fois du sérum dans le péritoine, est éprouvé 16 jours après la dernière injection avec 1/4 c. c. de sérum dans le cerveau. Après quelques minutes de malaise, il est complètement rétabli.

3. Un cobaye sensibilisé a reçu à trois reprises, à 8 jours d'intervalle, en tout 15 c. c. de sérum de cheval dans le péritoine. Éprouvé deux jours après la dernière injection, il ne présenta aucun symptôme.

Plus tard, nous essayâmes de vacciner les cobayes sensibilisés avec une seule injection de 5 c. c. de sérum dans le péritoine. Citons au hasard plusieurs de ces expériences.

1. 17 jours après avoir servi à l'essai de sérum antidiphthérique, 4 cobayes reçoivent 5 c. c. de sérum de cheval (anti-typhique) dans le péritoine; il présente à la suite de cette injection de légers symptômes. 8 jours plus tard, soit 25 jours après l'injection sensibilisante, on lui injecte dans le cerveau 1/4 c. c. de sérum de cheval. Pas de symptômes.

2. Deux cobayes reçoivent, 8 jours après avoir servi à l'essai de sérum antidiphthérique, dans le péritoine, chacun 5 c. c. de sérum de cheval; aucun d'eux n'est malade. Un de ces cobayes est injecté ensuite avec 1/4 c. c. de sérum dans le cerveau 10 jours plus tard et l'autre 14 jours plus tard, c'est-à-dire au 18^e et au 22^e jour après la sensibilisation, en plein état d'anaphylaxie. Aussitôt après l'injection, les cobayes sont visiblement incommodés, mais ils se rétablissent très vite.

Le témoin qui fut sensibilisé le même jour, mais ne fut pas vacciné dans la suite, mourut en 5 minutes.

*
* *

Ayant ainsi constaté, comme il ressort de ces quelques exemples, que l'immunité contre les accidents d'anaphylaxie peut être obtenue avec une seule injection, et cela après 14, 10 et 8 jours après l'injection de 5 c. c. de sérum dans le péritoine, nous nous sommes demandés s'il ne serait pas possible de rapprocher davantage l'intervalle entre l'injection immunisante et l'épreuve par le cerveau.

1. 4 cobayes ayant servi au dosage de sérum antidiphthérique, ont reçu chacun, 10 jours après, 5 c. c. de sérum de cheval dans le péritoine; 2 jours plus tard, nous leur injectâmes à tous 1/4 c. c. de sérum dans le cerveau; aucun d'eux ne présenta de symptômes tant soit peu appréciables.

2. 1 cobaye, sensibilisé depuis 11 jours, reçoit dans le péritoine 5 c. c. de

sérum de cheval : *le lendemain* déjà il résiste à l'injection intracérébrale de 1/4 c. c. de sérum, et cela sans présenter d'autres troubles qu'un peu de malaise dû à l'opération.

3. 1 cobaye sensibilisé il y a 10 jours, reçoit 5 c. c. de sérum dans le péritoine ; *le lendemain* on lui injecte dans le cerveau 1/20 c. c. de sérum ; il ne présente aucun symptôme, alors que son témoin, sensibilisé à la même époque, mais non immunisé, présente du collapsus, puis se rétablit.

4. 1 cobaye sensibilisé depuis 17 jours, reçoit dans le péritoine 5 c. c. de sérum. Il est malade, puis se rétablit ; *le lendemain* on lui injecte, en même temps qu'aux deux précédents, 1/20 c. c. de sérum dans le cerveau ; il ne présente pas le moindre symptôme.

Il résulte donc nettement de ces expériences que l'immunité conférée au cerveau par l'injection préalable du sérum dans le péritoine, s'établit très vite : elle est déjà complète le lendemain.

*
* *

Enhardis par ces résultats, nous avons cherché à immuniser, puis à inoculer l'animal *le même jour*.

1. 3 cobayes ayant servi au dosage de sérum antidiphthérique ont reçu 23 jours après, c'est-à-dire en plein état d'hypersensibilité, chacun 4 c. c. de sérum de cheval (anti-streptococcique) dans le péritoine. Pendant une demi-heure ils étaient visiblement malades, sans avoir cependant présenté de symptômes graves d'anaphylaxie.

2 heures plus tard, on leur injecta à chacun 1/4 c. c. de même sérum dans le cerveau ; on en fit autant à deux témoins, sensibilisés à la même époque ; ces deux témoins moururent en 2 et en 7 minutes. Quant aux autres, ils ont eu, aussitôt après l'injection, un moment de stupeur, mais en sont bien vite revenus, sans présenter aucun trouble tant soit peu notable. Le lendemain, deux de ces cobayes ont reçu une nouvelle injection de 1/4 c. c. dans le cerveau, à la suite de quoi ils ne présentèrent d'autres symptômes qu'un peu d'incoordination dans les mouvements, qui a du reste disparu au bout de quelques minutes.

2. 1 cobaye ayant servi au dosage de sérum antidiphthérique reçut, 12 jours après, dans le péritoine, 5 c. c. de sérum de cheval (antityphique).

1 heure et demie plus tard, nous lui injectâmes 1/4 c. c. de sérum de cheval dans le cerveau ; à notre étonnement, il ne fut pas malade du tout.

*
* *

Pour nous résumer : dans 4 cas, les cobayes, en puissance d'anaphylaxie, sont devenus réfractaires à l'injection intra-cérébrale, après avoir reçu du sérum dans le péritoine 2 jours auparavant ; dans 3 cas, il a suffi d'injecter à des cobayes sensibilisés du sérum dans le péritoine pour qu'ils fussent réfractaires déjà le lendemain ; enfin, dans 3 cas, à la suite d'une injection de

4-5 c. c. de sérum dans le péritoine, les cobayes supportèrent 2 heures plus tard, et dans un cas — déjà 1 heure 1/2 plus tard, la dose de 1/4 c. c. de sérum dans le cerveau, mortelle en quelques minutes pour le cobaye simplement sensibilisé.

Il s'ensuit donc que *l'immunité cérébrale s'établit presque immédiatement après l'injection intrapéritonéale*. C'est là un fait dont on ne connaît guère d'exemple dans la science.

Nous connaissons un poison qui présente quelques analogies, assez éloignées, il est vrai, avec celui contenu dans le sérum de cheval : nous avons en vue la toxine tétanique qui tue le cobaye en injection sous-cutanée, et aussi en injection intracérébrale,

Or, le cobaye a beau être immunisé aussi solidement que possible contre la toxine tétanique, il suffit de lui injecter sous la dure-mère une dose simplement mortelle de toxine, pour le voir mourir dans le même délai qu'un cobaye neuf. En d'autres termes, le cerveau d'un cobaye immunisé contre le tétanos ne bénéficie aucunement de l'immunité que possède l'organisme entier de l'animal. C'est le contraire qui paraît avoir lieu avec le sérum de cheval; car, dans ce cas, du fait de l'injection intrapéritonéale, le cerveau devient réfractaire à l'effet anaphylactique du sérum. Ce qui n'est pas moins surprenant, c'est la rapidité avec laquelle cette anti-anaphylaxie s'installe chez le cobaye préalablement anaphylactisé.

*
* *

Du reste, lorsqu'on pousse l'étude de ce phénomène plus à fond, on ne tarde pas à s'apercevoir que le péritoine n'intervient pas d'une façon active dans la production de l'anti-anaphylaxie. *Nous avons pu*, en effet, *conférer l'immunité à des cobayes sensibilisés, en dehors de la voie péritonéale, en s'adressant directement à la voie cérébrale.*

En voici quelques exemples :

1. 1 cobaye, sensibilisé depuis 8 jours, reçoit dans le cerveau 1/4 c. c. de sérum de cheval (antityphique); 14 jours après, c'est-à-dire au moment où il aurait dû être en pleine anaphylaxie, il reçoit une nouvelle injection de 1/4 c. c. de sérum dans le cerveau; il est malade, il est vrai, mais se rétablit.

2. 3 cobayes sont injectés dans le cerveau (1/4 c. c. de sérum), 40 jours après avoir été sensibilisés; un de ces cobayes (n° 1) est malade à la suite de cette injection; les deux autres ne présentent aucun symptôme morbide.

2 jours plus tard, on leur injecte à tous $1/4$ c. c. de sérum dans le cerveau. Cette injection n'est suivie d'aucun trouble sérieux; 2 jours après un (le... n° 1) de ces cobayes est mort.

3. 3 cobayes, sensibilisés depuis 7 jours, reçoivent : 2 — $1/10$ c. c. dans le cerveau, le 3^e — $1/4$ c. c. Un mois plus tard, tous les 3 résistèrent à une injection intracérébrale de $1/4$ c. c. de sérum, et cela sans avoir été malades.

Nous devons toutefois remarquer que la vaccination est un peu plus sûre lorsqu'on s'adresse à la voie péritonéale; cela est dû probablement à ce que le cobaye ne supporte pas impunément le traumatisme occasionné par des injections répétées dans le cerveau.

*
* *

Le cerveau des cobayes, rendus réfractaires est-il capable de conférer l'immunité passive à un cobaye sensibilisé? En d'autres termes, la substance cérébrale, retirée chez un cobaye immunisé, est-elle capable, mélangée avec du sérum de cheval, d'enlever à ce dernier son pouvoir toxique pour un cobaye en puissance d'anaphylaxie?

Pour le savoir, nous avons broyé le cerveau des cobayes devenus réfractaires, avec du sérum normal de cheval; puis, après un contact de 1 heure et après une centrifugation, le liquide surnageant était injecté à la dose de $1/4$ c. c. sous la dure-mère de cobayes sensibilisés. Deux cobayes ont survécu à cette injection, mais chez tous les autres — et nous en avons fait un grand nombre — le sérum surnageant se montra aussi meurtrier après le contact avec du cerveau, qu'avant : le cerveau ne fut donc pas capable de neutraliser *in vitro* la substance toxique du sérum de cheval.

Dans une autre série d'expériences, l'émulsion cérébrale, provenant d'un cobaye réfractaire fut injectée à titre préventif sous la peau de cobayes sensibilisés; ces cobayes n'en réagirent pas moins le lendemain à l'injection intra-cérébrale de $1/4$ c. c. de sérum, tout comme des cobayes sensibilisés témoins.

Ce que nous venons de dire au sujet du cerveau s'applique également à l'émulsion de la rate, du foie et au sérum des cobayes réfractaires : aucune de ces substances ne manifeste *in vitro* la moindre propriété spécifique.

L'état anti-anaphylactique des cobayes préparés est donc un phénomène purement local. Dans un prochain mémoire, nous

essayerons de pénétrer davantage le mécanisme de cette immunité si particulière.



CONCLUSIONS

Les cobayes, ayant servi au dosage de sérum antidiphtérique, deviennent extrêmement sensibles à l'injection intra-cérébrale de sérum normal de cheval, si cette dernière est faite au moins 10-12 jours après la première.

Cette hypersensibilité, ou anaphylaxie, se traduit, en général, par des phénomènes très graves se terminant le plus souvent par la mort.

Une injection de sérum de cheval dans le péritoine ou dans le cerveau, faite avant l'expiration du délai de 12 jours, est inoffensive; elle est, de plus, vaccinnante: le cobaye, quoique sensibilisé, non seulement ne succombe plus à l'injection intra-cérébrale de sérum, mais ne présente même aucun trouble sérieux.

Cet état d'anti-anaphylaxie peut être obtenu par une seule injection de sérum dans le péritoine; il peut être aussi obtenu par une seule injection de sérum dans le cerveau.

L'apparition de cet état anti-anaphylactique suit de très près l'injection intrapéritonéale de sérum.

Le cerveau, la rate, le foie et le sérum de cobayes rendus anti-anaphylactiques, ne possèdent aucune propriété spécifique.

10 janvier 1907.

Contribution à l'étude du "phénomène d'Arthus"

PAR MAURICE NICOLLE

Dans un travail paru, ici même, l'an dernier (*Etudes sur la morve expérimentale du cobaye*), nous écrivions les lignes suivantes, à propos de la question, si complexe, de l'hypersensibilité :

Lorsque Arthus eut fait connaître ses remarquables expériences sur l'anaphylaxie des lapins traités par le sérum équin, nous avions déjà nos idées actuelles touchant la cause réelle de l'hypersens. ; aussi avons-nous répété immédiatement ces expériences, avec l'espoir de trouver ici la substance présidant à l'hypersensibilité, vainement cherchée ailleurs. Nos études ont été rendues très difficiles, par suite d'épidémies incessantes de « maladie du nez » chez les lapins anaphylactisés. Nous les avons recommencées à plusieurs reprises et nous avons fini par les abandonner « provisoirement », en attendant de meilleures conditions de travail. Pendant ce « provisoire » (de 1903 à 1906), l'idée d'un anticorps causal est venue à l'esprit de v. Pirquet et Schick, mais ces auteurs n'ont pu asseoir leur hypothèse sur des faits matériels.

Or, s'il nous a fallu arrêter nos expériences avant d'avoir poussé bien loin l'étude des lois qui régissent le *phénomène d'Arthus*, certaines de ces expériences n'en ont pas moins démontré très nettement que *l'anaphylaxie constitue une propriété transmissible par le sérum, c'est-à-dire liée à l'existence d'une substance spécifique*.

Puis, nous donnions, à titre d'exemple, le résumé de deux observations caractéristiques d'hypersensibilité « passive ».

Nous nous proposons, aujourd'hui, de rapporter, avec quelques détails, les recherches que nous avons entreprises il y a quatre ans. Il eût été intéressant de les poursuivre ; on vient de voir pourquoi nous ne l'avons point fait.

LE " PHÉNOMÈNE D'ARTHUS "

On peut le schématiser, comme il suit, d'après celui qui l'a découvert.

Quand on injecte, tous les 6 jours, sous la peau d'un *lapin*, 5 c. c. de sérum équin (frais ou chauffé à 56°), la résorption du liquide devient de plus en plus lente à partir de la 5^e injection

— lors de la 6^e, il se forme, localement, un exsudat épais, blanchâtre et aseptique, qui persiste pendant des semaines — et, à la 7^e, on se trouve en face d'un processus d'escharification typique. (Rappelons, avec Arthus, que les chiffres 4, 6, 7 n'offrent, naturellement, rien d'absolu.)

L'hypersensibilité se manifeste de la même façon quand les premières injections ont été pratiquées par la voie abdominale et que l'on « éprouve » ensuite l'animal par la voie sous-cutanée.

L'épreuve intraveineuse, succédant à un traitement sous-cutané ou intrapéritonéal, peut entraîner la mort, soit très rapidement (en quelques minutes — avec polypnée et convulsions), soit à la longue (malaise transitoire ; puis guérison apparente, suivie de cachexie).

Enfin, l'administration quotidienne de 1 c. c. (et moins) de sérum suffit pour provoquer l'anaphylaxie.

Nous avons repris l'histoire du « phénomène d'Arthus », d'abord en espaçant les injections sériques (comme le faisait Arthus lui-même), puis en les renouvelant quotidiennement.

Avant d'entrer dans le détail de ces deux ordres de recherches, il convient de rappeler que, parmi les lapins employés par nous, ont éclaté, à maintes reprises, des épidémies de « maladie du nez ». On sait que cette affection reconnaît pour agent pathogène une *pasteurella*, étudiée par Lourewitch et Haaland et Bridré, bactérie qui persiste incontestablement, dans les épidémies, entre les voies digestives et respiratoires d'un certain nombre d'animaux, toujours prête à envahir leur organisme dès que celui-ci devient hypersensible au sérum équin.

Nous rappellerons aussi que les cobayes, sur lesquels nous pratiquions diverses sortes d'expériences, à la même époque, étaient souvent décimés (et ont continué à l'être) par une autre « maladie du nez », due au pseudo-pneumocoque de Girard. Le pseudo-pneumocoque n'infecte pour ainsi dire jamais les lapins sains, mais il peut s'attaquer aux sujets malades, voire à ceux déjà atteints de pasteurellose.

INJECTIONS SÉRIQUES ESPACÉES

Nous avons administré, par les voies sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse, 5 c.c. de sérum équin chauffé (1/2 heure à 55°), chez des lapins de 2,000 à 2,500 grammes.

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES (SOUS LA PEAU DE L'ABDOMEN)

Les résultats obtenus n'affectent point la régularité que semblait impliquer la description d'Arthus. On ne saurait s'en étonner, car tout auteur, ayant découvert un fait nouveau et important, se trouve amené, malgré lui, à le présenter d'une façon quelque peu schématique.

Certains de nos lapins n'ont offert que des œdèmes « moyens », quel que fût le nombre des injections (jusqu'à 16). *Un second groupe* a montré des différences réactionnelles très marquées d'une injection à l'autre ; tandis que, chez *le reste* des sujets, l'hypermensibilité s'est accrue progressivement.

Nous distinguerons, pour la clarté de la description, 3 types de réaction locale : l'œdème moyen, l'œdème inflammatoire et la nécrose. Le premier se développe en une douzaine d'heures, sans modifications des téguments ; il demeure assez limité, acquiert peu de consistance et disparaît au bout de 2-3 jours. Le second atteint son maximum en 3-4 heures ; plus étendu que le premier, il s'accompagne de chaleur et d'une teinte rosée ou rose vif du côté de la peau ; sa consistance devient vite rénitente et sa durée oscille habituellement entre 4 et 5 jours. Quant à ce qui concerne le troisième type, bien décrit par Arthus, il convient de ne pas le confondre avec certaines *nécroses précoces* (survenant dès la 2^e ou la 3^e injection), dont l'histoire est pleine d'intérêt. Voici comment elles évoluent. L'œdème local, toujours marqué, durcit rapidement tandis qu'un second œdème, décline, apparaît et s'étend jusqu'au pubis. A l'induration locale, de plus en plus consistante, correspond, *anatomiquement*, un exsudat fibrineux épais, jaune sale, dont les couches, orientées parallèlement, sont séparés par une sérosité trouble et quelquefois roussâtre. L'examen microscopique et les cultures révèlent, au sein des lésions, la présence de la *pasteurella* (de Z. H. et Br), ordinairement seule, quelquefois associée au pseudo-pneumocoque — rarement celle du pseudo-

pneumocoque seul. Ces infections — dont l'origine hémato-gène ne saurait faire de doute — aboutissent communément à la nécrose cutanée, moins souvent à la formation d'un abcès. Dans l'un et l'autre cas, la santé s'altère bientôt et la mort survient plus ou moins vite, avec ou sans apparition de la rhinite spécifique, lors de pasteurellose.

Les injections de sérum équin provoquent souvent une débilitation notable de l'organisme. Cette *réaction générale* n'offre aucun rapport forcé, soit direct soit inverse, avec la *réaction locale*, dont nous venons de décrire les trois types principaux. Elle peut conduire, d'elle-même, à une cachexie fatale, mais, le plus ordinairement, la mort se trouve hâtée par l'apparition de la « maladie du nez ».

Comme nous avons éliminé systématiquement de notre travail toutes les observations des animaux qui ont succombé à la contagion, lors des épidémies de pasteurellose — comme, d'autre part, le pseudo-pneumocoque ne s'attaque pour ainsi dire jamais aux lapins sains — nous sommes autorisé à conclure que l'hypersensibilité sérique des lapins, de même que l'hypersensibilité des cobayes traités par les bacilles morveux morts « peut se traduire par deux *phénomènes primaires*, d'ordre exclusivement *toxique* : la réaction locale et la réaction générale — et par un *phénomène secondaire*, d'ordre *infectieux* : le réveil ou le développement d'une maladie étrangère (le développement se manifestant, selon les cas, localement ou à distance). » [*Etudes sur la morve expérimentale du cobaye.*] Ceux de nos sujets, chez lesquels l'anaphylaxie « s'est traduite par des phénomènes secondaires d'ordre infectieux », se trouvaient donc, au moment où leur hypersensibilité avait acquis un degré marqué, en état d'*infection latente* ou d'*infection virtuelle*. [Voir *loc. cit.*, pour le sens que nous attachons à ces mots.]

INJECTIONS INTRAPÉRITONÉALES

Elles sont presque toujours bien tolérées, quel qu'en soit le nombre (jusqu'à 17), car nous n'avons perdu qu'un seul animal (1 j. 1/2 après la 10^e injection — à l'autopsie : sang et

organes stériles). Aussi semblera-t-il naturel d'apprendre qu'elles prédisposent rarement, *par elles-mêmes*, l'organisme à l'envahissement microbien (un seul de nos lapins a été atteint de pasteurellose, après la 6^e injection, en dehors de toute épidémie). Par contre, elles sensibilisent les sujets vis-à-vis de l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de sérum équin (Arthus) et ainsi, *indirectement*, vis-à-vis des infections dont nous avons parlé. Indiquons, brièvement, le résultat des « épreuves » sous-cutanée et intraveineuse, pratiquées (6 jours après la dernière injection) chez les animaux préalablement soumis au traitement intrapéritonéal.

Épreuve sous-cutanée. — La réaction varie d'intensité selon les cas, mais offre toujours, localement, un type anormal. D'autre part, lorsque l'on éprouve les lapins à plusieurs reprises — en remplaçant, aux jours marqués, l'injection intra-abdominale par l'injection sous-cutanée — les résultats varient également d'une séance à l'autre. *Chez certains sujets*, l'hypersensibilité suit une marche incontestablement décroissante. Exemple :

Lapin A. — 8 injections intrapéritonéales. A la 9^e, sous-cutanée, œdème inflammatoire. 6 nouvelles injections intrapéritonéales. A la 7^e (16^e), sous-cutanée, œdème moyen.

Chez d'autres animaux, au contraire, elle fait des progrès évidents et l'on peut voir survenir des infections locales ou à distance, comme dans les deux observations que voici :

Lapin B. — 7 injections intrapéritonéales. A la 8^e, sous-cutanée, œdème inflammatoire. 8 nouvelles injections intrapéritonéales. A la 9^e (17^e), sous-cutanée, nécrose locale avec pseudo-pneumocoque.

Lapin C. — 12 injections intrapéritonéales. A la 13^e, sous-cutanée, œdème inflammatoire. 4 nouvelles injections intrapéritonéales. A la 5^e (18^e), sous-cutanée, œdème inflammatoire très marqué, puis « maladie du nez » (en dehors de toute épidémie).

Épreuve intraveineuse. — Elle rend, parfois, les lapins malades, mais nous ne les avons jamais vus succomber.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Elles ne sont pas toujours bien supportées et doivent alors être abandonnées, à cause du mauvais état général des animaux. Elles sensibilisent les sujets pour l'épreuve sous-cutanée.

PROPRIÉTÉ ANAPHYLACTISANTE DU SÉRUM DES ANIMAUX TRAITÉS PAR LES INJECTIONS ESPACÉES

Le sérum de 5 lapins, qui avaient reçu (sous la peau, dans le péritoine ou par les deux voies) 5 injections au moins et 9 au plus (nous n'avons point fait de recherches à des périodes antérieures ou ultérieures) — *sérum prélevé une semaine après la dernière injection* — s'est montré anaphylactisant pour les sujets neufs.

Voici comment nous avons pu établir l'existence de cette curieuse propriété. On introduisait, dans le péritoine d'un animal neuf (1,500 à 2,000 grammes), 50 à 60 c. c. de sérum chauffé (1/2 heure à 55°) d'un lapin hypersensible et, parallèlement, dans le péritoine d'un autre animal neuf, 50 à 60 c. c. de sérum (chauffé) d'un lapin normal. Le lendemain, ces deux animaux, ainsi qu'un 3^e « tout à fait neuf », étaient éprouvés, sous la peau, avec 1-2 c. c. de sérum équin chauffé. Le 3^e animal offrait, inconstamment, un œdème insignifiant, mou et fugace — l'animal traité par le sérum normal réagissait rarement davantage, ne présentant jamais le degré d'exsudation locale que nous avons appelé « œdème moyen » — l'animal traité par le sérum anaphylactisant montrait, au contraire, le plus souvent (3 fois sur 5) un œdème moyen, moins souvent (2 fois sur 5) un « œdème inflammatoire ».

Le sérum d'un lapin, ayant reçu 5 injections sous-cutanées, mais atteint de la « maladie du nez » au moment de la saignée, ne possédait aucun pouvoir hypersensibilisant.

Nous ne dirons rien ici des *propriétés précipitantes du sérum*, observées chez les lapins traités par la méthode d'Arthus, car il est démontré que ces propriétés n'interviennent nullement dans la production de l'anaphylaxie (v. Pirquet et Schick, Arthus).

INJECTIONS SÉRIQUES QUOTIDIENNES

Nous avons administré, tous les jours, une quantité variable de sérum équin chauffé, par les 3 voies déjà employées précédemment (1,2..... 10 c. c. dans le péritoine, 1 ou 2 c. c. dans les veines, 1 c. c. sous la peau [un seul animal]), chez des lapins de 2,000 à 2,500 grammes. L'expérience a été continuée plus ou moins longtemps selon les cas (maximum : 51 jours). Un

grand nombre d'animaux avaient été mis en expérience, afin d'étudier, systématiquement, l'influence des doses, des voies et du temps. Malheureusement (comme lors de nos recherches avec les injections espacées), des épidémies successives ont enlevé la majorité de nos sujets; d'où le caractère « dépareillé » des documents que nous résumons ici.

Les *injections intrapéritonéales* quotidiennes ne sont pas toujours bien supportées (même quand on n'administre que 1 c. c.); il en va pareillement pour les *injections intraveineuses*. Chez le seul lapin, traité par les *injections sous-cutanées* (1 c. c.), l'œdème est devenu persistant à partir du 6^e jour et volumineux à partir du 12^e; l'expérience a duré 27 jours, sans qu'on ait vu apparaître de nécrose locale. En ce qui concerne la voie intrapéritonéale tout au moins, on peut affirmer qu'à doses très voisines et pour un temps à peu près égal les injections quotidiennes l'emportent, comme sévérité, sur les injections espacées.

Nous allons étudier, maintenant, la façon dont nos animaux se sont comportés lors des « épreuves » et la propriété anaphylactisante qu'ont montrée leurs sérums. Inutile d'insister sur les *accidents infectieux*, observés (en dehors des épidémies) tant à la suite de l'hypersensibilisation qu'après les épreuves.

ÉPREUVES

Elles ont été pratiquées par les voies sous-cutanée, intracérébrale et intraveineuse.

Épreuve sous-cutanée. — On introduisait, dans le tissu cellulaire, 1 c. c. de sérum, le lendemain de la dernière injection (intrap. ou intrav.).

Sujets hypers. par la voie intrapérit. — Nous avons observé une réaction anormale chez les lapins qui avaient reçu : 16, 26, 27, 29, 35 injections de 1 c. c.; 13 injections de 2 c. c.; 8 injections de 2 c. c.; 22 injections de 5 c. c.; 8 injections de 10 c. c. Un animal, qui avait reçu 4 injections de 10 c. c., a réagi normalement.

Sujets hypers. par la voie intrav. — Nous avons observé une réaction anormale chez un lapin qui avait reçu 17 injections de 1 c. c. et chez un autre qui avait reçu 10 injections de 2 c. c.

Quelle que soit la dose de sérum préalablement administrée, les animaux ne réagissent donc qu'après un certain temps.

Épreuve intracérébrale. — On introduisait 1 c. c. dans l'un des hémisphères (le lendemain de la dernière injection).

* *Sujets hypers. par la voie intrapérit.* — Nous n'avons observé aucun accident chez les lapins qui avaient reçu : 20 injections de 1 c. c., 19 injections de 2 c. c., 11 injections de 4 c. c. Par contre, un animal qui avait reçu 16 injections de 10 c. c. a offert une émaciation notable et prolongée; un autre, qui avait reçu 10 injections de 3 c. c., est mort cachectique en 30 jours; un troisième, qui avait reçu 51 injections de 1 c. c., est devenu très vite paraplégique et n'a pas tardé à succomber.

Sujet hypers. par la voie intrav. — Aucun accident, chez un lapin qui avait reçu 20 injections de 1 c. c.

Les observations qui précèdent démontrent que l'encéphale réagit moins fortement que le tissu cellulaire lorsque le traitement préalable des animaux a été sensiblement identique dans les deux cas et que la dose d'épreuve est demeurée la même. Aussi faut-il prolonger davantage l'hypersensibilisation, lorsqu'on se propose d'éprouver les lapins, avec succès, par la voie intracérébrale.

Épreuve intraveineuse. — Les accidents, consécutifs à cette épreuve, ont été rarement notés et nous n'avons jamais observé la mort des sujets. Ici encore, par conséquent, réaction moins marquée que lors de l'épreuve sous-cutanée.

PROPRIÉTÉ ANAPHYLACTISANTE DU SÉRUM DES ANIMAUX TRAITÉS PAR LES INJECTIONS QUOTIDIENNES

Le sérum (chauffé) de 3 lapins, traités respectivement comme il suit :

29 injections de 1 c. c. dans le péritoine;

51 injections de 1 c. c. dans le péritoine;

23 injections de 1 c. c. dans les veines,

— *sérum prélevé de lendemain de la dernière injection* — s'est montré anaphylactisant pour les sujets neufs, aux doses de 20-40 c. c. (introduits dans le péritoine), contrairement au sérum (chauffé) de lapin normal, administré en égale quantité. L'épreuve, pratiquée le lendemain par la voie sous-cutanée (1 c. c. de sérum équin chauffé), a engendré des œdèmes inflammatoires chez les deux derniers animaux et un œdème moyen chez le premier.

Le sérum (chauffé) d'un lapin, qui avait reçu 27 injections de 2 c. c. (dans le péritoine), est demeuré inactif (à la dose de 40 c. c.).

Le sérum (chauffé) d'un lapin (animal D), qui avait reçu 27 injections de 1 c. c. (dans le péritoine), a pu hypersensibi-

liser un sujet neuf vis-à-vis de l'épreuve intracérébrale. Voici en résumé, cette observation intéressante :

On injecte 1/2 c. c. de sérum équin (chauffé) dans chacun des hémisphères d'un lapin (1,800 grammes) qui avait reçu, la veille, par la voie abdominale, 36 c. c. de sérum du lapin D. L'animal ne tarde point à présenter des phénomènes nerveux réactionnels et meurt pendant la nuit, sans lésions encéphaliques. Un premier témoin (1,810 grammes), qui avait reçu, la veille, dans le péritoine, 36 c. c. de sérum normal de lapin, et un second témoin (1,830 grammes), tout à fait neuf, ont supporté impunément la même épreuve intracérébrale. (Les injections dans l'encéphale ont été pratiquées par notre collègue le Dr Delezenne, qui suivait de près nos expériences d'anaphylaxie passive).

Nous laisserons de côté, ici encore, la question des précipitines et, réunissant tous les cas d'hypersensibilité transmise contenus dans notre travail, nous concluons que le *phénomène d'Arthus est fonction d'un anticorps spécial et spécifique* (ou de plusieurs anticorps — ce point sera discuté autre part). Si la mise en évidence de l'anticorps n'est pas toujours possible (ce qui tient à l'imperfection de nos méthodes), elle constitue cependant la règle. On s'étonnera, peut-être, que nous ayons administré d'aussi fortes quantités de sérum spécifique pour réaliser l'anaphylaxie passive. A la vérité, nous n'avons point fait d'essais avec des doses inférieures, car nous savions, par expérience, quelles difficultés insurmontables on rencontre pour mettre en évidence les substances hypersensibilisantes et cette donnée nous avait naturellement suggéré l'idée que de telles substances se trouvent toujours dans un état de très faible concentration au sein des humeurs. L'événement a prouvé que nous avions raison d'opérer *largà manu* puisque, deux fois, les résultats sont demeurés négatifs (l'un de ces résultats, il est vrai, pourrait probablement s'expliquer par l'infection du lapin fournisseur de sérum).

En dehors des *injections espacées* (du type Arthus) et des *injections quotidiennes*, nous avons eu recours, également, à d'autres modes d'hypersensibilisation. Malheureusement, les séries correspondantes d'animaux ont été tellement décimées, lors des épidémies de pasteurellose, que nous ne saurions les utiliser dans ce travail. Bornons-nous à mentionner les *injections uniques*, lesquelles peuvent déterminer l'anaphylaxie, après une incuba-

tion de 8 jours, comme l'ont vu, de leur côté, v. Pirquet et Schick.

L'ANAPHYLAXIE CHEZ LES COBAYES

Selon Arthus, les cobayes seraient susceptibles de présenter de l'hypersensibilité, quand on les soumet aux injections espacées de sérum équin. Nos recherches (très nombreuses) confirment cette opinion, mais nous devons ajouter, immédiatement, que l'anaphylaxie, obtenue d'après le procédé d'Arthus, demeure toujours modérée.

Si l'on introduit, tous les jours, 2 c. c. de sérum de cheval (chauffé) dans leur péritoine, les sujets supportent habituellement bien ce traitement. (Quelques-uns, cependant, sont enlevés [en dehors des épidémies] par le pseudo-pneumocoque : péritonite ou « maladie du nez »). Éprouvés, à un moment donné, par l'*injection sous-cutanée* de 1-2 c. c. de sérum équin, ils offrent, sans exception, un œdème plus marqué que celui des animaux neufs témoins; éprouvés par l'*injection intracardiaque* (1-2 c. c.), ils présentent, inconstamment, une émaciation plus ou moins notable. Lorsque l'on renouvelle l'épreuve à différentes reprises (en substituant, aux jours marqués, une injection sous-cutanée ou intracardiaque à l'injection intrapéritonéale), la réaction vis-à-vis de l'épreuve sous-cutanée conserve presque toujours son caractère anormal (même à la 18^e ou à la 19^e injection) et la réaction vis-à-vis de l'épreuve intracardiaque son inconstance. Somme toute, anaphylaxie de moyenne intensité, mais, le plus souvent, durable.

La méthode d'Arthus, et aussi celle des injections quotidiennes (comme le prouve un certain nombre d'expériences, que nous croyons inutile de rapporter en détail), se montrent donc impropres à déterminer, chez le cobaye, ce haut degré d'hypersensibilité que nous ont révélé les recherches de Otto et de Rosenau et Anderson. Pour réaliser ce que le premier de ces auteurs a appelé le « phénomène de Th. Smith », il ne faut pratiquer qu'une seule injection de sérum — et à dose minime.

Nous avons laissé systématiquement de côté, d'un bout à l'autre de ce travail, toute espèce de considération théorique; on trouvera exposée, ailleurs et plus tard, la façon dont nous concevons le phénomène d'Arthus et ses analogues.

LES "ANTICORPS SYPHILITIQUES"

dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux

ET DES TABÉTIQUES

PAR MM.

A. MARIE (DE VILLEJUIF)

ET

C. LEVADITI

(Travail du laboratoire de psychologie pathologique de l'Asile de Villejuif et du laboratoire de M. Metchnikoff, à l'Institut Pasteur.)

Wassermann, A. Neisser et Bruck ¹ ont eu l'idée d'appliquer, à la recherche des *anticorps* et des *antigènes* syphilitiques, la méthode de Bordet et Gengou ², basée sur l'absorption de la cytase hémolytique par le composé qui se forme lorsqu'on met en présence ces anticorps et ces antigènes. Cette méthode s'est montrée d'une grande précision contre les mains de ses inventeurs, de Moreschi ³, de Wassermann et Bruck ⁴, de M. Neisser et Sachs ⁵, de Müller et Oppenheim ⁶ qui s'en sont servi pour dépister les anticorps et les antigènes de plusieurs espèces microbiennes, en particulier du b. tuberculeux et du gonocoque, ainsi que des traces de sang humain indécétables par le procédé des précipitines (M. Neisser et Sachs). A l'aide de cette méthode, Wassermann et ses collaborateurs ont reconnu l'existence d'antigènes syphilitiques (produits dérivés du *Treponema pallidum*) dans le sang et les extraits d'organes provenant d'hommes (nouveau-nés et adultes) et de singes syphilitisés, de même que la présence d'anticorps anti-syphilitiques dans le sérum des simiens ayant reçu plusieurs inoculations de virus spécifique. La vérification à laquelle Bab ⁷ a soumis cette méthode a montré que, pour ce qui a trait à la syphilis, elle fournit des indications conformes aux données microbiologiques; en effet, dans six cas d'hérédo-syphilis examinés par l'auteur, la présence du *Trepo-*

1. WASSERMANN, A. NEISSER ET BRUCK, *Deutsche med. Woch.*, vol. XXXII, n° 49, p. 745.

2. BORDET ET GENGOU, *Annales de l'Institut Pasteur*, vol. XV, 1901, n° 3, p. 290.

3. MORESCHI, *Berl. klin. Woch.*, vol. XLII, 1905, n° 27, p. 1181.

4. WASSERMANN ET BRUCK, *Deutsche med. Woch.*, vol. XXXII, 1906, n° 12, p. 450.

5. NEISSER ET SACHS, *Berl. kl. Woch.* 1905, n° 44, 1906, n° 3.

6. MÜLLER ET OPPENHEIM, *Wiener klin. Woch.*, XIX, 1906, n° 29, p. 894.

7. BAB, *Deutsche med. Woch.*, vol. 32, n° 49, 1906, p. 1,985.

nema pallidum dans les viscères, décelé à l'aide de la méthode à l'argent, fut en rapport avec les résultats obtenus par Wassermann au moyen de la réaction de Bordet et Gengou.

Etant donné l'intérêt capital qui se rattache à la question tant discutée des relations entre la paralysie générale, le tabès et l'infection syphilitique, Wassermann et Plaut¹ d'une part, Neisser, Bruck et Schucht² d'autre part, ont entrepris des recherches dans le but de préciser ces relations à l'aide de la méthode dont il vient d'être question. Ils ont examiné dans ce but le liquide céphalo-rachidien des paralytiques et des tabétiques et y ont recherché soit des antigènes, soit et surtout des anticorps syphilitiques. Les résultats qu'ils ont fait connaître sont des plus intéressants et viennent confirmer la thèse soutenue par la clinique et vérifiée par la statistique, à savoir la fréquence exceptionnelle des antécédents spécifiques chez les individus atteints de paralysie générale progressive, ou de tabès dorsalis.

Ainsi, Wassermann et Bruck trouvent des anticorps syphilitiques dans le liquide cérébro-spinal de 36 paralytiques, parmi les 41 examinés, ce qui donne un pourcentage de 88 0/0. Examiné à ce point de vue, parallèlement avec le sérum sanguin, le liquide céphalo-rachidien des paralytiques s'est montré plus riche en anticorps que le sérum. Ceci amène Wassermann et Bruck à admettre que la présence d'un excès d'anticorps dans ce liquide, doit être attribuée à une production de principes défensifs par le système nerveux central, lequel a été, ou est encore le siège d'un processus syphilitique plus ou moins accusé.

D'un autre côté, A. Neisser, Bruck et Schucht découvrent des anticorps spécifiques dans le liquide cérébro-spinal de quatre paralytiques généraux et de deux tabétiques, cependant qu'ils ne décèlent qu'exceptionnellement des *antigènes* (produits dérivés du *Treponema pallidum*) dans ce liquide. Ces observateurs affirment que ce genre de recherches permet de dépister l'infection syphilitique là où l'enquête clinique ne fournit aucune indication précise à ce propos³.

1. WASSERMANN ET PLAUT, *Deutsche med. Woch.*, vol. XXXII, n° 44, 1906, p. 1769.

2. NEISSER, BRUCK ET SCHUCHT, *Deutsche med. Woch.*, vol. XXXII, n° 48, p. 1937.

3. Dans un travail publié tout récemment (*Berl. klin. Woch.*, vol. XXXIV, n° 5, février 1907), SCHUTZE confirme la présence d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien des tabétiques.

Rappelons, pour clore cet aperçu historique, que ni Wassermann et Plaut, ni Neisser et ses collaborateurs n'ont réussi à mettre en évidence des anticorps ou des antigènes syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien provenant d'individus non paralytiques et non syphilitiques, pris comme témoins ¹.

Peu après la publication du travail de Wassermann et Plaut, nous avons eu l'occasion d'appliquer la méthode proposée par ces observateurs, à l'étude du liquide céphalo-rachidien d'un certain nombre de paralytiques généraux et de tabétiques atteints de troubles mentaux, dans le service de l'un de nous, à l'Asile de Villejuif. Nos premiers résultats, conformes à ceux de Wassermann et Plaut, ont été déjà consignés dans une note présentée à la Société médicale des Hôpitaux ². Dans le présent mémoire nous apportons, en plus de ces résultats, toute une série de recherches complémentaires, dont le nombre est actuellement suffisamment élevé, pour permettre de juger la valeur de la séro-réaction du liquide céphalo-rachidien au point de vue du diagnostic de la paralysie générale et de formuler une opinion au sujet de la signification de cette réaction.

II

La méthode que nous avons suivie dans nos recherches a été, à peu de choses près, celle de Wassermann et Plaut. En voici le principe : Toute combinaison hémolysante comporte la mise en jeu de trois facteurs : la *cytase* ou le *complément*, un sérum hémolytique spécifique (*ambocepteur*) préparé en injectant à une espèce animale *a* des hématies provenant de l'espèce étrangère *b* ³, et les globules rouges de l'espèce *b*. Lorsque ces trois principes se trouvent mélangés à une température de 36°, on observe la dissolution des hématies et la mise en liberté de l'hémoglobine.

Or, si avant de soumettre ces hématies à l'influence de l'ambocepteur hémolytique, on introduit dans la réaction un mélange d'*antigène* et d'*anticorps* (p. ex. des vibrions cholériques et du sérum anti-cholérique, ou du b. typhique et le sérum

1. Parmi ceux-ci, certains étaient atteints de lésions méningées (méningite, cérébro-spinale épidémique).

2. MARIE ET LEVADITI, Société médicale des hôpitaux, séance du 21 décembre 1906.

3. Ce sérum est préalablement chauffé à 56° pour détruire sa propre cytase.

correspondant), on constate que la dissolution des érythrocytes est plus ou moins complètement entravée et qu'une partie ou la totalité des hématies continuent à garder leur hémoglobine. Les recherches de Bordet et Gengou ont prouvé que cet empêchement de l'hémolyse est provoqué par l'absorption de la cytase par la combinaison formée entre l'antigène et l'anticorps. Il résulte donc que cette réaction peut servir à déceler la présence soit des antigènes, soit des anticorps dans certains liquides organiques, qui, par eux-mêmes, sont incapables d'entraver la dissolution des globules rouges.

Puisque dans le cas de la paralysie générale ou du tabes, il s'agit de la recherche d'anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien, il va de soi que l'expérience ne pourra être menée à bonne fin, qu'à la condition de préparer d'avance une combinaison hémolysante (cytase, ambocepteur et hématies) et l'antigène syphilitique. Pour ce qui a trait au *système hémolytique*, nous nous sommes servis :

1^o De cytase de cobaye (sérum frais) ;

2^o D'un ambocepteur contenu dans le sérum de lapins ayant reçu plusieurs injections de sang de mouton (ce sérum a été préalablement porté à 56° pendant un quart d'heure ¹) ;

3^o D'hématies de mouton (solution de sang défibriné dans de l'eau salée, à la dose de 5 0/0).

Nous avons préparé notre *antigène* avec du foie et de la rate provenant d'un nouveau né hérédosyphilitique dont les organes ont été mis obligeamment à notre disposition par M. le professeur Pinard. Ce foie et cette rate contenaient un très grand nombre de *Treponema pallidum*, comme nous avons pu nous en assurer en pratiquant l'examen de ces tissus à l'aide du procédé à l'argent. Après trituration dans l'appareil de Borrel, les tissus ont été suspendus dans de l'eau salée isotonique, à raison de 20 grammes d'organe pour 100 de liquide, et additionnés de 0,5 0/0 d'acide phénique. Au début de nos expériences, nous avons employé comme antigène l'extrait de foie et de rate obtenu après centrifugation de l'émulsion préparée comme il vient d'être indiqué. Mais, par crainte de modifications spontanées dans la constitution de cet extrait, nous avons abandonné ce procédé et nous nous sommes servis de liquides obtenus avec du foie préalablement desséché. Pour ce faire, nous avons soumis à la dessiccation dans le vide et sur de l'acide sulfurique, la bouillie d'organes syphilitiques et nous avons trituré dans un mortier d'agate la poudre ainsi obtenue. Nous avons ensuite ajouté à cette poudre de l'eau salée en raison de 30 c. c. par gramme et, après un séjour de 20 heures à la glacière, nous avons centrifugé l'émulsion. Le liquide clair surnageant nous a servi comme antigène ².

1. Au début de nos recherches, nous avons employé du sérum de lapin préparé avec des hématies de bœuf.

2. Ajoutons que le foie desséché conserve indéfiniment ses propriétés, ce qui n'est pas le cas de l'extrait liquide (cf. WASSERMANN ET PLAUT).

Le liquide céphalo-rachidien, retiré par ponction lombaire, a été, avant l'emploi, dilué au cinquième avec de l'eau salée. Nous avons remarqué, au cours de nos recherches, qu'il est inutile de chauffer préalablement ce liquide à la température de 56°, comme le recommandent Wassermann et Plaut. Nos liquides, introduits dans la réaction après un séjour de un ou deux jours à la glacière, se sont montrés, en effet, dépourvus de cytase.

Le tableau I montre le dispositif expérimental qui nous a servi au cours de nos recherches :

TABLEAU I

N ^{os}	Liquide céph. rach. au 5 ^{me}	Extrait de foie syph.	Cytase de cobaye 1/2.	Ambo- cepteur hémolytique.	SANG 5 o/o.	EAU salée.	RÉSULTAT après 30' de séjour à 36°.
1	1 c. c.	0,025	0,1	0,1	1 c. c.	0,8	Trace d'empêchement.
2	1 —	0,05	0,1	0,1	1 —	0,75	Empêchement manifeste.
3	1 —	0,1	0,1	0,1	1 —	0,7	Empêchement presque complet.
4	1 —	0,2	0,1	0,1	1 —	0,6	— complet.
5	1 —	0,4	0,1	0,1	1 —	0,4	— complet.
6	1 —	0,6	0,1	0,1	1 —	0,2	— complet.
7	1 —	1,0	0,1	0,1	1 —	—	— complet.
8	—	0,025	0,1	0,1	1 c. c.	1,8	Hémolyse complète.
9	—	0,05	0,1	0,1	1 —	1,75	
10	—	0,1	0,1	0,1	1 —	1,7	
11	—	0,2	0,1	0,1	1 —	1,6	
12	—	0,4	0,1	0,1	1 —	1,4	
13	—	0,6	0,1	0,1	1 —	1,2	
14	—	1,0	0,1	0,1	1 —	1,0	
15	1 c. c.	—	0,1	0,1	1 c. c.	0,8	Hémolyse complète.
16	—	—	0,1	0,1	1 —	1,8	Hémolyse complète.
17	—	—	—	—	1 —	2,0	Pas d'hémolyse.
	II	III	IV	V	VI	I	

La quantité de cytase employée a varié suivant le pouvoir sensibilisateur de l'ambocepteur hémolytique et la force réactivante de cette cytase qui, chez les divers cobayes neufs, oscille dans des limites assez étroites. Nous avons utilisé, en général, le double de la quantité de cytase qui suffirait pour réactiver 0,1 d'ambocepteur. Nous avons disposé l'expérience de la façon suivante :

On mélangeait tout d'abord l'eau salée (I) au liquide céphalo-rachidien (II), à l'extrait d'organes syphilitiques (III) et à la cytase (IV). Puis, on maintenait le tube contenant ce mélange à 36° pendant deux heures. On ajoutait alors successivement l'ambocepteur (V) et les hématies (VI) et on soumettait à nouveau les tubes à 36°. On examinait le résultat de l'expérience une demi-heure ou une heure après.

L'examen du tableau I montre qu'aux doses employées par nous, ni le liquide céphalo-rachidien ni l'extrait d'organes syphilitiques n'empêchaient l'hémolyse. Par contre, les mélanges de ce liquide et de cet extrait engendraient un empêchement manifeste et le plus souvent complet de la dissolution des hématies, à la condition que le liquide cérébro-spinal provienne de paralytiques généraux ou de tabo-paralytiques. La force empêchante de l'extrait de foie syphilitique mélangé au liquide céphalo-rachidien était assez considérable, puisque cet extrait agissait à la dose de 0,4 c. c. et même de 0,03 c. c.

III

Nous avons appliqué la réaction de Wassermann et Plaut à l'étude du liquide céphalo-rachidien chez 67 malades de notre service, et nous avons fait un nombre de réactions supérieur à ce chiffre. En effet, dans plus d'un cas, nous avons examiné la teneur de ce liquide en anticorps, à plusieurs reprises chez un même malade. Voici les résultats fournis par nos recherches :

1^o PARALYSIE GÉNÉRALE

Le nombre total des paralytiques généraux a été de 39. Nous nous sommes efforcés de soumettre à notre examen les cas les plus variés comme forme de la maladie, comme gravité des symptômes, comme allure d'évolution, etc., et si, dans la grande majorité de nos recherches, nous nous sommes adressés à des paralytiques généraux types, nous avons eu soin également d'examiner des individus dont le diagnostic de P. G. était douteux, les symptômes étant relativement peu accusés. Ceci était nécessaire, vu que nous désirions nous faire une opinion de la valeur de la méthode au point de vue des services qu'elle pourrait rendre au diagnostic précoce de l'affection paralytique.

Parmi ces 39 cas, 29 ont donné une réaction positive, ce qui fournit un pourcentage de 73 p. 100. Ce pourcentage est inférieur à celui de Wassermann et Plaut (88 0/0). D'après nous, cette différence s'explique par le fait que nous avons soumis à notre examen les types les plus variés de paralysie générale, des formes légères comme des formes très avancées. Or, si dans ces formes avancées la réaction est presque constamment positive, elle est le plus souvent négative chez les paralytiques pris au début de l'évolution de l'affection (v. plus loin).

Le tableau n° II résume les données concernant nos recherches sur la paralysie générale. Nous avons eu soin d'indiquer dans ce tableau les caractères les plus saillants de la maladie et de classer nos observations en trois catégories. Voici quels ont été les critères ayant servi à cette classification :

Presque tous nos malades présentaient la triade de symptômes caractéristiques de la paralysie générale, à savoir l'inégalité pupillaire, l'embarras de la parole et la démence amnésique.

Ont été rangés dans la *première catégorie* :

a) Des cas atypiques, passibles du diagnostic de *pseudo-paralysie générale* :

b) Des paralytiques généraux avérés, mais dont la maladie évoluait lentement, présentant des rémissions suivies de rechutes (forme en cascade). Plusieurs de ces malades avaient quitté l'Asile, pour y revenir quelque temps après ;

De la *seconde catégorie* font partie des paralytiques généraux avérés, plus avancés que ceux de la première, mais qui étaient capables de travailler, ayant conservé une partie de leurs facultés.

Enfin, appartiennent à la *troisième catégorie* les paralytiques généraux très avancés, pour la plupart gâteux et alités. Certains de ces malades ont d'ailleurs succombé depuis le commencement de nos recherches, lesquelles remontent déjà à plusieurs mois.

TABLEAU II. — *Paralysie générale.*

N ^o	NOM du MALADE	AGE	Diagnostic.	Période de la maladie	Date d'entrée.	Indications sur la syphilis.	Résultat de la réaction.	OBSERVATIONS
1	Rab.	35	P. g.	I.	Juil. 06	<i>Accid. vé- nériens</i> il y a 8 ans.	Zéro.	Etat stationnaire.
2	Rouss...	38	P. g.	I.	Sept. 06	Nie la syphilis.	+++	
3	Ab.	53	P. g.	I.	Avril 06	Nie la syphilis.	Zéro.	Forme à évol. lente (2 entrées, la 1 ^{re} en 1902).
4	Duels....	49	P. g.	I.	Janv. 03	Nie la syphilis.	Zéro.	Forme à évol. lente.
5	Cra.	28	P. g.	I.-II.	Nov. 02	<i>Syph. en</i> 1892.	Zéro. ++++	Le liquide d'une seconde pon- ction faite 23 j. plus tard, a donné une <i>réact.</i> <i>positive</i> .
6	Bar.	40	Pseudo P. g.		Déc. 05	Nie la syphilis.	Zéro +	Alcoolique. A une seconde pon- ction faite 34 j. après <i>réact. po-</i> <i>sitive faible</i> .
7	Am.	41	P. g.	I.	Oct. 03	Nie la syphilis.	Zéro.	Forme à rechutes.
8	He.	35	P. g.	I.	—	—	Zéro.	Pas d'antécédents connus.
9	Beau....	39	P. g.	I.	Oct. 03	—	Zéro.	Pas d'antécédents connus. Forme lente.
10	Rab.	32	P. g.	I.	Oct. 06	<i>Syph. en</i> 1893.	Zéro.	Forme à rémission.
11	To.	43	P. g.	II.	Août 05	<i>Syph. en</i> 1898.	+	Sa femme à ac- tuellement des acc. syph.
12	Er.	45	P. g.	II.	Juin. 05	<i>Syph.</i> <i>il y a</i> <i>20 ans.</i>	++++	Evolue de la 1 ^{re} à la 2 ^e pé- riode
13	Dau.	34	P. g.	II.	Janv. 06	?	++++	
14	Go.	38	P. g.	II.	Janv. 06	?	++++	Demi-rémission.
15	Dr.	33	P. g.	II.	Oct. 1900	Nie la syphilis.	Zéro.	Stationnaire.
16	Dol.	40	P. g.	II.	Juil. 06	<i>Syph. il y</i> <i>a 18 ans.</i>	+	
17	Dup.	46	P. g.	II.	Sept. 06	<i>Syph.</i> <i>dou'euse.</i>	++++	
18	Bl.	51	P. g.	II.-III	Juin 05	?	Zéro.	
19	Ver.	48	P. g.	II.	Août 04	Pas d'indic.	+++	

TABLEAU II. — *Paralysie générale (Suite.)*

N ^o	NOM du MALADE	AGE	Diagnostic.	Période de la maladie	Date d'entrée.	Indication sur la syphilis.	Résultat de la réaction.	Observations.
20	Bar.....	46	P. g.	III.	Jan. 06	<i>Syph. il y a 20 ans.</i>	++++	
21	Lef.....	47	P. g.	III.	Juil. 06	<i>Syph. douteuse.</i>	+	
22	Jan.....	66	P. g.	III.	Nov. 05	<i>Syphilis ancienne</i>	++	
23	Ser.....	45	P. g.	III.	Août 03	<i>Syphilis ancienne</i>	++	
24	Qui.....	36	P. g.	III.	Sept. 06		+	Pas d'antécédents.
25	Ler.....	35	P. g.	III.	Mai 04	<i>Syphilis ancienne</i>	++	
26	Lagn...	33	P. g.	III.	Juil. 05	<i>Syph. il y a 16 ans.</i>	+	Forme dépressive.
27	Sa.....	34	P. g.	III.	Nov. 06	<i>Syph. il y a 16 ans.</i>	++	Décédé depuis.
28	Rou....	38	P. g.	III.	Avril 06	<i>Syph. il y a 23 ans</i>	++	
29	Cor.....	39	P. g.	III.	Nov. 06	<i>Syph. il y a 21 ans.</i>	++++	Commence à en- trer dans la 3 ^e période.
30	Phi.....	34	P. g.	II.-III	Déc. 06		+++	Pas d'indications sur la syphilis.
31	Dor.....	50	P. g.	III.	Mai 06	?	++++	Sa femme lui au- rait communi- qué aff. véné- rienne. Décédé depuis.
32	Laur...	38	P. g.	III.	Jan. 06	<i>Syph. il y a 20 ans</i>	++++	
33	Cal.....	39	P. g.	III.	Jan. 06	<i>Syph. probable.</i>	++++	Décédé depuis.
34	Barn...	44	P. g.	III.	Oct. 05		+++	Pas d'indic. sur la syphilis.
35	Guéd...	27	P. g.	III.	Oct. 06	<i>Maladie vén. au régiment</i>	Zéro.	Démence paral. type. Décédé depuis.
36	Her....	41	P. g.	III.	Jan. 06		++++	Pas d'indication sur la syphilis. Décédé depuis.
37	Pon....	55	P. g.	III.	Déc. 06	Nie la syph.	++++	
38	Beau...	37	P. g.	II.-III	Jan. 07	<i>Syph. il y a 15 ans.</i>	++++	
39	Dclph..	42	P. g.	III.	Août 06	Nie la syph.	++++	

L'analyse des données résumées dans le tableau II permet quelques réflexions, dont voici les principales :

a) Si l'on fait le pourcentage des cas ayant donné une réaction positive, dans chacune des trois catégories qui viennent d'être définies, *prise à part*, on obtient les chiffres suivants :

1^{re} catégorie : 10 cas, dont un positif = 10 p. 100.

2^e catégorie, 9 cas dont sept positifs = 77 p. 100.

3^e catégorie, 20 cas dont dix-neuf positifs = 95 p. 100.

Ces chiffres sont des plus expressifs. *Ils prouvent l'existence d'une relation intime entre la fréquence des résultats positifs fournis par la réaction de Bordet et Gengou et l'état avancé de la paralysie générale.* Or, comme dans le dispositif expérimental imaginé par Wassermann et Plaut, cette réaction est un indice de la présence d'anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien. cela revient à dire que *ces anticorps s'accumulent dans le liquide cérébro-spinal au fur et à mesure que le processus morbide de la paralysie générale avance et que s'aggravent les altérations encéphalo-méningées qui forment le substratum matériel de ce processus.* La preuve de l'existence d'un lien de causalité entre les deux facteurs qui viennent d'être cités, réside dans le fait que, dans plus d'un cas, l'examen du liquide céphalo-rachidien, fait à deux reprises et à un intervalle de quelques semaines chez le même individu, nous a montré l'existence d'un accroissement dans la richesse de ce liquide en principes actifs. Or, l'observation clinique montrait une aggravation parallèle du syndrome paralytique chez ces individus ;

b) L'examen du même tableau permet de préciser jusqu'à quel point la présence dans le liquide céphalo-rachidien, de substances capables d'empêcher l'hémolyse, est en rapport avec les *antécédents syphilitiques* des paralytiques généraux. Dès l'abord, il faut reconnaître que l'enquête clinique est assez souvent impuissante à nous renseigner d'une façon exacte sur ces antécédents, étant donné l'état mental des paralytiques généraux. Aussi avons-nous eu soin de ne consacrer dans le tableau II que les données qui méritaient quelque confiance, étant corroborée d'une part par des renseignements précis fournis par le malade lui-même, d'autre part par les témoignages de sa famille.

Parmi les 39 paralytiques examinés par nous, vingt étaient

sûrement ou très probablement syphilitiques, leur syphilis remontait à 8,15 et même 23 ans en arrière. Si l'on calcule le pourcentage des réactions positives chez ces vingt paralytiques généraux syphilitiques, on le trouve égal à 80 0/0. *Cela montre de la façon la plus nette que la syphilis doit être considérée au moins comme une des causes qui provoquent, chez les paralytiques généraux, l'apparition de substances empêchantes dans le liquide cérébro-spinal.* Cette conclusion est d'autant plus justifiée que, si on fait le pourcentage des cas ayant donné une réaction positive chez les *paralytiques généraux qui nient avoir eu une affection vénérienne quelconque*, on le trouve égal à 36 0/0, c'est-à-dire sensiblement inférieur à celui fourni par les malades ayant des antécédents spécifiques. D'ailleurs, le fait que, dans quelques observations (n° 2, 37 et 39), la recherche des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien a donné des résultats positifs, quoique les malades aient formellement nié la syphilis, ne saurait être invoqué comme un argument contre ce que nous venons de dire. En effet, cette syphilis niée peut n'être qu'une syphilis ignorée, ou oubliée par des malades atteints d'amnésie démentielle.

c) Parallèlement à la recherche de la réaction de Bordet et Gengou, nous avons examiné le liquide céphalo-rachidien de certains de nos malades au point de vue de sa richesse en éléments figurés et de sa teneur en matière protéique¹ (*albumo-diagnostic*). Le cyto-diagnostic nous a montré l'absence de tout rapport constant entre la présence de lymphocytes dans ce liquide et sa richesse en principes capables d'empêcher l'hémolyse. Il a été fréquent de rencontrer des liquides donnant une forte séro-réaction et qui cependant ne contenaient que peu d'éléments cellulaires. Par contre, et quoique le nombre de nos observations soit encore restreint, nous pouvons affirmer *l'existence d'un parallélisme frappant entre les données fournies par la séro-réaction et celles de l'albumo-diagnostic*².

1. On pratique l'albumo-diagnostic de la façon suivante : on mélange, à volumes égaux, du liquide céphalo-rachidien préalablement filtré ou centrifugé, et une solution saturée de sulfate de soude. La réaction est positive, lorsque l'ébullition provoque l'apparition d'un trouble apparent.

2. Dans cinq cas de paralysie générale et dans trois cas de P.G.-tabès, la méningo-encéphalite type a été constatée à la nécropsie.

2^o TABÈS ET TABO-PARALYSIE

Le nombre des tabétiques, non paralytiques généraux, observés par nous, a été restreint (4) et il en fut presque de même de celui des malades atteints à la fois de tabès et de paralysie générale (5). Nous résumons dans le tableau III le résultat de l'examen du liquide céphalo-rachidien dans ces neuf cas de tabès pur ou associé.

TABLEAU III. — *Tabès et tabo-paralysie.*

N ^o	Nom du malade.	Âge.	Diagnostic.	Date de l'entrée.	Indications sur la syphilis.	Résultat de la réaction.	OBSERVATIONS
1	Bi.	48	Tabo-par.	Oct. 06.	Syph. douteuse.	++++	<i>Décédé depuis.</i>
2	Imb.	46	Tabo-par.	No. 06.	—	++++	Pas d'indic. sur la syphilis.
3	Val.	43	Tabo-par.	Dé. 06.	Nie la syph.	++++	<i>Déc. dé depuis.</i>
4	Depl.	47	Tabo-par.	Juil. 06.	—	Zéro.	Pas d'indic. sur la syphilis. P. g. à début tabétique.
5	Coif.	70	Tabo-par.	Oct. 06.	Nie la syph.	+++	P. g. à début tabétique. <i>Décédé depuis.</i>
6	Guer.	43	<i>Tabès.</i>	Dé. 05.	—	+++	Tabès avec affaibliss. intellectuel.
7	Gauch.	45	<i>Tabès.</i>	Ao. 06.	Syph. anc.	Zéro.	Tabès avec affaibliss. intellectuel.
8	Fo.	55	<i>Tabé^s.</i>	Juil. 06.	Syph. il y a 18 ans.	Zéro. (+ +)	Tab. déméntiel. <i>React. légèrement positive à une 11^e ponction.</i>
9	Liar.	62	<i>Tabès.</i>	Jan. 06.	—	Zéro.	Tabès avec affaibliss. intellectuel.

Ce tableau montre que le *pourcentage des réactions positives dans le tabès pur ou associé est inférieur à celui de la paralysie générale, puisqu'il n'atteint que le chiffre de 66 0/0 au lieu de 73 0 0.*

Il semble être plus petit encore, si l'on s'adresse exclusivement aux cas de tabès non combiné à la paralysie générale (50 0/0 au lieu de 80 0 0). Mais le nombre de nos observations est trop insuffisant, pour permettre de formuler une conclusion définitive au sujet de la fréquence des anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien des tabétiques. Tout ce que l'on peut dire, c'est que ces anticorps existent réellement et que cela fournit un argument de plus en faveur du lien intime qui relie le tabès à la maladie de Bayle.

TABLEAU N° IV. — *Cas témoins.*

N°	Nom du malade.	Diagnostic.	Indications sur la syphilis.	Résultat de la réaction.
1	Rom.....	Mélancolie.	—	Zéro.
2	Roch.....	Démence épileptique.	—	—
3	Ca.....	Epileptique.	—	—
4	Mar.....	Mal. de Little.	—	—
5	Ger.....	Dém. traumat.	—	—
6	Lem.....	Idiotie.	—	—
7	Dup.....	Saturnin. Hémiplégic.	—	—
8	Saubl.....	Saturnin. alcoolique.	—	—
9	Ol.....	Persécuté.	<i>Syphilitique.</i> <i>en 1901.</i>	—
10	Math.....	Dém. préc.	<i>Syphilitique.</i> <i>en 1897.</i>	—
11	Bl.....	Imbécile.	—	—
12	Fran.....	Dem. précoce.	—	—
13	West.....	Idiotie.	—	—
14	Bouch.....	Epilepsie.	—	—
15	Fur.....	Dém. préc.	—	—
16	Liz.....	Dém. préc.	—	—
17	Charb.....	Dém. traum.	—	—

3^o CAS TÉMOINS

Nos cas témoins ont été choisis parmi les mélancoliques, les épileptiques, les idiots, les déments alcooliques ou traumatiques de notre service. Ils sont au nombre de 17, et se trouvent résumés dans le tableau IV.

Ce tableau nous dispense de tout commentaire. *La séro-réaction du liquide céphalo-rachidien provenant de ces 17 cas témoins nous a constamment fourni un résultat négatif.*

IV

Les constatations que nous venons de résumer dans ce qui précède, nous permettent de synthétiser de la façon suivante les indications fournies par l'étude du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et des tabétiques, à l'aide de la méthode proposée par Wassermann et Plaut :

Il faut tout d'abord reconnaître que, du moins, pour ce qui concerne la paralysie générale, la proportion des réactions positives est suffisamment élevée pour pouvoir considérer l'apparition de substances spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien comme un phénomène presque constant.

La question est de savoir si la méthode appliquée par Wassermann et Plaut peut servir à faciliter le diagnostic de paralysie générale, dans le cas où la clinique n'a pas à sa disposition des données suffisantes pour affirmer ce diagnostic avec certitude. Notre étude nous autorise à répondre négativement à cette question. En effet, nous venons de voir que précisément, lorsque le clinicien se trouve embarrassé pour formuler un diagnostic sûr, la méthode des anticorps donne des résultats négatifs ou peu certains, et ce n'est que dans la paralysie générale, confirmée et même avancée, que ces résultats deviennent franchement affirmatifs. D'ailleurs, quand même la recherche des anticorps dans le liquide cérébro-spinal donnerait des indications pouvant guider le clinicien dans des circonstances embarrassantes, elle ne saurait encore servir couramment dans la pratique journalière. Le maniement de la méthode est des plus délicats et exige un certain nombre de dosages préliminaires assez minutieux. Bien entendu, cela n'enlève nullement aux constatations de Wassermann et Plaut leur intérêt théorique.

Ainsi, un des problèmes qui se posent à l'esprit est celui des conditions qui président à l'apparition des principes spécifiques découverts par les observateurs allemands, dans le liquide céphalo-rachidien. Ce que nous venons d'énoncer dans le chapitre II nous autorise à accorder, avec Wassermann et Plaut, un rôle prépondérant à l'infection par le *Treponema pallidum* dans la genèse de ces principes spécifiques. *Mais la syphilis suffit-elle à elle seule pour provoquer la pénétration des anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien ?* Nous ne le pensons pas et voici pourquoi :

Parmi nos malades pris comme témoins, qui n'avaient aucun signe de paralysie générale, il s'en trouve deux (nos 9 et 10) qui sont sûrement des anciens syphilitiques ; or, le liquide céphalo-rachidien de ces malades atteints, l'un de manie de persécution et l'autre de démence précoce, s'est montré totalement dépourvu d'anticorps. Cela démontre de la façon la plus nette que *la syphilis seule est impuissante à faire apparaître, dans le liquide céphalo-rachidien, les substances spécifiques de Wassermann et Plaut*¹.

Devant cette constatation, on est porté à faire intervenir, dans le processus dont il est question, d'autres facteurs en plus de l'infection syphilitique, en particulier l'existence d'une lésion syphilitique ou para-syphilitique des centres nerveux. Nos recherches nous ont montré que si la présence d'une telle lésion est effectivement nécessaire pour faire apparaître les anticorps dans le liquide cérébro-spinal, ses qualités et surtout son siège sont d'une importance de premier ordre à ce point de vue. Ainsi, chose surprenante au premier abord, il nous a été impossible de déceler des substances empêchantes dans le liquide céphalo-rachidien provenant de deux individus syphilitiques porteurs de lésions cérébrales en foyer. Voici d'ailleurs en quelques mots les observations auxquelles nous faisons allusion :

Mor..., 39 ans. Syphilis il y a 9 ans. Alcoolisme aigu, hallucinations, agitation. Contraction pupillaire, hémiplégie gauche avec exagération des réflexes remontant à 5 ans. Réformé pour syphilis cérébrale. *Réaction négative*.

1. Il serait intéressant de rechercher ces anticorps dans le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en pleine période secondaire.

Lelaid, 32 ans. Syphilis il y a 12 ans. Hémiplégie droite avec aphasie ; inégalité pupillaire, affaiblissement intellectuel. *Réaction négative*.

Ceci prouve l'insuffisance du facteur *syphilis* et du facteur *lésion cérébrale* dans la production des substances spécifiques contenues dans le liquide céphalo-rachidien. *Cette production est dominée par l'existence de lésions intéressant à la fois le cortex et les méninges et surtout par l'état avancé de ces lésions*. Nous avons vu, en effet, que le plus grand nombre de réactions positives a été fourni par les malades atteints de méningo-encéphalite chronique diffuse et que, parmi ces malades, ceux qui étaient le plus éprouvés par ces lésions ont donné les liquides céphalo-rachidiens les plus actifs.

Devant ces faits, nous sommes enclins à admettre que *la production des principes spécifiques contenus dans le liquide cérébro-spinal des paralytiques généraux doit être assurée par les éléments cellulaires qui prennent part à l'inflammation cortico-méningée qui caractérise la maladie de Bayle*. C'est un acte de sécrétion dont il s'agit, et en cela, nous nous rapprochons de l'opinion déjà émise à ce propos par Wassermann et Plaut. Néanmoins, il y a une nuance qui nous sépare de ces savants et cette nuance réside en ce que, pour nous, ce sont les leucocytes, en particulier les lymphocytes, qui assurent cette sécrétion, cependant que pour Wassermann et Plaut ce sont les centres nerveux eux-mêmes qui ont cette charge.

En résumé, *l'apparition des anticorps dans le liquide cérébro-spinal est, d'après nous, conditionnée par l'existence d'une syphilis plus ou moins ancienne et par la localisation cortico-méningée d'un processus inflammatoire syphilitique ou para-syphilitique intense et prolongé*.

V

Il nous reste à examiner un dernier point. C'est la question de savoir si les principes découverts par Wassermann et Plaut, dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, sont ou non des *anticorps* dans le sens propre du mot. On sait que sous le nom d'anticorps on désigne des substances spécifiques obtenues par voie d'immunisation active (injection de microbes ou de produits microbiens) et qui agissent d'une façon *élective* sur les éléments microbiens ou autres qui ont servi à

la préparation de ces anticorps. De par cette définition, et dans le cas particulier de la syphilis, ces anticorps ne devraient donc porter leur action que sur le *Treponema pallidum* ou les extraits préparés à l'aide d'organes contenant ce tréponème. Les substances contenues dans le liquide céphalo-rachidien remplissent-elles ces conditions?

Nous avons soumis la question à une analyse détaillée, et nous avons recherché si le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux qui, comme on l'a vu, entrave l'hémolyse à des doses pour ainsi dire infinitésimales, lorsqu'il est mis en présence de l'*extrait de foie syphilitique*, en fait de même quand on remplace cet extrait par un *extrait de foie normal*. Nous nous sommes servi, pour préparer ce dernier extrait, d'un foie provenant d'un nouveau-né mort à la suite d'un accident survenu pendant l'accouchement et qui, issu à terme d'une primipare, ne montrait aucune trace de syphilis et n'avait aucun antécédent spécifique. Ce foie s'est montré d'ailleurs dépourvu de tréponèmes. Nos expériences, plusieurs fois répétées, nous ont montré que l'*extrait de foie normal*, inactif lorsqu'il est employé seul, empêche l'hémolyse en présence du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, mais à des doses sensiblement supérieures aux doses empêchantes de l'*extrait de foie syphilitique* (0,8 à 1,0 au lieu de 0,05 à 0,1, soit dix fois plus).

Quelles conclusions doit-on déduire de ces constatations, qui, soit dit en passant, sont en partie conformes à celles publiées antérieurement par Wassermann et Plaut? Si l'on ignorait que le foie normal employé par nous était sûrement dépourvu de tréponèmes, on concluerait, sans hésitation aucune, que la quantité d'antigènes syphilitiques (dérivés des tréponèmes) contenue dans ce foie est tout simplement inférieure à celle du foie spécifique et qu'entre les deux extraits il n'y a que des différences quantitatives et non qualitatives. Prenons un exemple plus concret. Admettons, pour faciliter la compréhension de notre façon de voir, que, dans l'*extrait de foie*, ce qui agit en présence du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux pour empêcher la production de l'hémolyse, ce n'est pas l'antigène syphilitique, mais le glycogène. Or il est fort possible que le foie syphilitique soit plus riche en glycogène que le foie normal, d'où la différence quantitative con-

statée dans les expériences parallèles énoncées plus haut. Et ceci enlèverait le caractère d'anticorps syphilitique au principe actif contenu dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, bien entendu sans diminuer pour cela l'importance de la réaction de Wassermann et Plaut, en tant que réaction particulière à la paralysie générale et au tabès.

Mais, contre cette objection, plaident plusieurs constatations recueillies au cours de nos recherches. Tout d'abord, il y a le fait que les substances empêchantes du liquide céphalo-rachidien perdent leur activité après un chauffage prolongé pendant 10 minutes à 70°-80°, c'est-à-dire dans des conditions qui assurent également l'anéantissement des anticorps bactériens (agglutinines et ambocepteurs). En outre, nous pourrions invoquer, en faveur de la parenté entre ces substances et les anticorps syphilitiques, l'existence d'une relation intime entre les antécédents spécifiques de nos paralytiques généraux avancés et la présence d'une réaction positive obtenue avec le liquide céphalo-rachidien chez ces malades. Quoi qu'il en soit, nous pensons que d'autres critères sont nécessaires pour pouvoir affirmer, avec toute la certitude désirée, que les substances actives découvertes par Wassermann et Plaut sont véritablement des anticorps syphilitiques. Il faudra surtout s'assurer si ces principes agissent d'une façon spécifique sur les tréponèmes de Schaudinn et Hoffmann pour en amoindrir ou annihiler la virulence, cela à l'aide d'expériences faites sur des singes sensibles à l'infection syphilitique. C'est ce que nous nous proposons de faire comme suite aux recherches résumées dans le présent mémoire.

Sur le traitement de la rage par le radium.

PAR LE DR A. CALABRESE

(Laboratoire de la deuxième clinique médicale de l'Université de Naples.)

RÉPONSE A M. LE PROFESSEUR TIZZONI

On sait que les émissions du radium sont de nature différente ; il y en a qui sont incapables de passer à travers le verre et le mica ; on les considère comme des courants gazeux et on les appelle *émanations* ; d'autres, au contraire, passent facilement à travers le verre et le mica, on les appelle *radiations*.

Dans quatre notes successives parues du mois d'avril au mois de décembre 1905, MM. Tizzoni et Bongiovanni affirmaient que le virus rabique est détruit soit *in vitro*, soit chez les animaux expérimentalement infectés, par l'application du radium. Dans la plupart de leurs expériences, l'activité des échantillons de radium variait de 10,000 à 100,000 U. R. Le radium était appliqué soit renfermé dans un tube en verre fermé à la lampe, soit avec l'appareil d'Armet de Lisle qui est fermé antérieurement par une lamelle de mica : on éliminait donc dans les deux cas les émanations.

Les résultats positifs obtenus étaient dus par conséquent aux radiations, comme les auteurs eux-mêmes le déclarèrent de la façon la plus affirmative dans leur 3^{me} note (*Gazz. degli Osped.* n° 127, 1905, p. 1,333) où ils disent textuellement : « Les émanations étant éliminées dans nos expériences, on ne pourrait pas leur attribuer l'action curative du radium. Ce qui détruit entièrement l'affirmation faite par Rehn dans une publication récente (mars 1905,) à savoir que la destruction *in vitro* du virus rabique au moyen du radium est due exclusivement aux émanations et non aux radiations ».

*
* * *

MM. Tizzoni et Bongiovanni, dans quatre communications, affirmaient que les applications du radium n'avaient jamais provoqué de lésions ni sur les paupières ni dans les différentes par-

ties de l'œil et ils se déclarèrent prêts à appliquer la méthode au traitement de la rage avec des échantillons de radium beaucoup plus actifs.

Dans la troisième communication, ils se disaient heureux de pouvoir annoncer que, grâce au ministre de l'Instruction publique, ils avaient obtenu du gouvernement les fonds nécessaires pour acheter un échantillon de radium de 5 millions de U. R., c'est-à-dire 10.000 francs.

Etant donné la nouveauté et la grande importance du sujet, j'ai voulu, après ces premières communications répéter les expériences qui étaient indiquées, et j'ai communiqué mes premiers résultats au congrès de Gênes (octobre 1905), et ensuite dans la *Riforma medica* (n° 2, 1906).

En employant des échantillons de radium de 10.000 et 100.000 U. R. en tube en verre soudé à la lampe, c'est-à-dire en employant seulement les radiations, j'obtins toujours des résultats négatifs soit *in vitro*, soit chez des animaux infectés de rage. En appliquant le petit tube de radium de 100.000 U. R., directement sur l'œil des lapins, j'obtins la chute des cils, l'ulcération envahissante de la paupière, une conjonctivite mucopurulente, sans ulcération de la cornée.

Les recherches de Novi de Bologne et de Danysz et Viala à l'Institut Pasteur de Paris, confirmèrent mes résultats, c'est-à-dire l'inefficacité absolue du radium sur le virus rabique et la production de lésions plus ou moins graves des tissus par l'application directe du radium.

Dans un récent article (*Gazette d'Ospedali*, n° 63, 1906, et *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 8, 25 août 1906), Tizzoni et Bongiovanni essayent de donner l'explication de la différence entre les résultats positifs de leurs recherches et les résultats négatifs de mes recherches, de celles de Danysz et Viala et de celles de Novi. Quant à l'action du radium sur le virus rabique *in vitro*, MM. Tizzoni et Bongiovanni attribuent nos insuccès à l'élimination, dans les expériences, des émanations; eux-mêmes déclarent en effet que, contrairement à ce qu'ils croyaient avant, c'est-à-dire que les effets du radium étaient dus seulement aux radiations, depuis leurs dernières expériences ils s'étaient convaincus que les radiations n'exerçaient aucune influence. De cette façon, ils confirment ce que j'ai déjà

dit depuis le mois d'octobre 1905 et ce qu'avaient dit Rehns, Novi et Danysz, c'est-à-dire que les radiations du radium n'ont aucune action sur le virus rabique ou *in vitro*.

Ce qu'il y a d'étonnant, c'est que MM. Tizzoni et Bongiovanni aient pu obtenir des résultats positifs dans les expériences qui forment l'objet de leurs trois premières communications, lorsqu'eux aussi se servaient des radiations comme nous venons de le dire. En outre, ces auteurs confirment à présent l'efficacité des émanations reconnues par Rehns il y a un an et qu'ils avaient niée dans leur troisième communication (octobre 1905).

En vérité, j'ai dû déclarer que pour des raisons indépendantes de ma volonté je n'avais pu encore faire des expériences sur l'action des émanations du radium ; et c'est pourquoi je ne puis à ce sujet rien affirmer ou nier. On ne pourrait d'ailleurs pas appliquer les émanations au traitement de la rage chez l'homme, à cause de leur puissante action destructive sur les tissus.

Sur l'action curative du radium chez les animaux inoculés, Tizzoni et Bongiovanni maintiennent leur interprétation que, dans ce cas, le radium agit par les radiations, c'est-à-dire d'une façon différente qu'*in vitro* ; et ils expliquent les résultats négatifs que j'ai obtenus, par la différence de la méthode employée. En vérité, je crois avoir employé à peu près la même méthode que la leur.

En effet, dans leur troisième communication, ils disent :

1^o Avoir appliqué le petit tube sur l'œil au moyen d'un petit godet en plomb, au fond duquel il était fixé de façon à se trouver à $1/2$ centimètre de distance de la cornée ; ou bien
2^o d'avoir appliqué l'appareil d'Arnet de Lisle au moyen d'un capuchon percé d'un trou, dans lequel il était fixé avec quelques points et presque au contact de l'œil dont il restait seulement séparé par les paupières.

*
* *
*

Les deux méthodes que j'ai employées sont les suivantes :

1^o L'échantillon de radium était fixé au moyen d'un soutien en face de l'œil du lapin, de façon que la distance ne dépassait pas $1/2$ centimètre. Dans ce cas, l'insuccès ne peut être attribué

au fait de la dispersion des radiations, car le radium aurait pu agir plus faiblement dans ce cas, mais il aurait toujours déterminé quelque chose ; en outre, dans quelques expériences, j'ai employé un petit entonnoir en plomb que j'ai fait construire exprès et dans le centre duquel j'ai fixé le petit tube, en face l'œil du lapin. Même dans ce cas, le résultat fut négatif.

2° Le petit tube de radium était fixé à une gouttière de caoutchouc cousue à ses extrémités (bien entendu avec de la soie aseptique), à la peau (dans des points lointains de la paupière), de façon à ce que le petit tube ne fût séparé du bulbe oculaire que par les paupières que l'animal gardait fermées par action reflexe. Dans ce second cas, MM. Tizzoni et Bongiovanni disent que les paupières tombaient rapidement en nécrose et que la cornée devenait fortement opaque.

Or, dans mon travail, j'ai fait remarquer que les lésions produites par le radium sur les tissus ne se manifestent jamais vite avec un échantillon de 100,000 U. R, mais seulement 8 à 10 jours après, que la radio-darmite provoquée par les rayons Röntgen ne se manifeste pas de suite, mais 1-2 semaines après.

Les lésions que j'ai rencontrées, c'est-à-dire chute des cils, ulcérations envahissantes des paupières, mais sans ulcération de la cornée, étaient certainement dues au radium et se manifestaient, chez les lapins, seulement 8-10 jours plus tard ; je n'ai pu les observer (parce qu'elles n'eurent pas le temps de se produire) chez les lapins trépanés, qui moururent en 6-7 jours, bien que soumis au traitement par le radium et que l'injection du virus ait été faite *secundum artem* sous la dure-mère et non dans la substance cérébrale.

On comprend donc que ces lésions ne pouvaient avoir aucune influence sur l'efficacité du radium qui, d'après les expériences des auteurs, détruit le virus après une application de huit heures à peine.

Et, d'autre part, ces lésions indiquent bien que le radium agissait sur les parties avec lesquelles il était en contact.

Enfin, pour ce qui concerne l'innocuité du radium, Tizzoni et Bongiovanni affirment à présent que son application sur l'œil n'est pas toujours inoffensive ; eux-mêmes ont obtenu les mêmes lésions observées par moi et par les autres auteurs ! seule-

ment avec des échantillons de radium supérieur à 100,000 U. R.

Par conséquent, les mêmes auteurs se sont convaincus qu'on ne pouvait appliquer, au traitement de la rage chez l'homme, des échantillons de radium d'une activité supérieure et encore moins l'échantillon de 5 millions de U. R.

*
* * *

Cela étant donné, je pense en vérité que le traitement de la rage chez l'homme, par l'application du radium sur l'œil, n'a que peu de chances de succès.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire.